Arterio - venöse Ammoniakdifferenz

und Hyperammonämie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ullrich Linke

Düsseldorf 1980

Aus der Medizinischen Klinik D der Universität Düsseldorf

Direktor : Professor Dr.med. Georg Strohmeyer

Arterio-venöse Ammoniakdifferenz und Hyperammonämie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ullrich Linke

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.:
Prof.Dr.med.L.Krüskemper

Referent
gez.:
Prof.Dr.med.M.Wienbeck

Korreferent
gez.:
Prof.Dr.med.B.Ulrich

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0021

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Einleitung	1
1)	Testpersonen und Krankengut	3
2)	Versuchsanordnung	6
3)	Methodik	9
3 a)	Ammoniakbestimmung	9
3 b)	Bestimmung von Harnstoff, Harnsäure und pH-Wert	1o
3 c)	Aminosäurebestimmung	11
3 d)	Statistische Auswertung	12
4)	Ergebnisse	13
4 a)	Standardwerte	13
4 b)	Normalwerte	13
4 c)	Veränderung des Plasmaammoniaks während der Ammoniumchloridinfusion nach festem Versuchsprotokoll	15
4 d)	Harnstoff- , Harnsäure- und pH-Werte vor und während der Ammoniumchloridinfusion	19
4 e)	Aminosäurewerte vor und während der Ammoniumchloridinfusion	2o
4 f)	Ammoniakwerte bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie	26
4 g)	Aminosäuren bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie	27
4 h)	Ammoniak- und Aminosäurewerte bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie im Vergleich zu Normalpersonen	29
5)	Diskussion	34
5 a)	Arterio-venöse Ammoniakdifferenzen	34
5 b)	Einfluß erhöhter Plasmaammoniakwerte auf die arterio-venösen Ammoniakdifferenzen	35
5 c)	Wie sind arterio-venöse Ammoniakdifferenzen zu erklären ?	36
5 d)	Veränderungen im Plasmaaminosäuremuster bei experimenteller passagerer und chronischer Hyperammonämie	37
5 e)	Klinische Bedeutung der arterio-venösen Ammoniakdifferenzen	39

		Seite
6)	Zusammenfassung	41
7)	Danksagung	43
8)	Tabellenanhang	44
9)	Literaturverzeichnis	73

Einleitung

Ammoniak wird in der Leber zu Harnstoff metabolisiert . Patienten mit einer Leberinsuffizienz und mit einer portalen Kurzschlußverbindung haben einen erhöhten Ammoniakspiegel im Blut des großen Kreislaufs . Blutammoniak und hepatische Enzephalopathie werden von manchen ursächlich miteinander in Verbindung gebracht (22,44). Ein erhöhtes Ammoniak im Blut allein löst jedoch keine wesentlichen zerebralen Störungen aus . In letzter Zeit wird auch von Veränderungen des Plasmaaminosäuremusters bei schweren Lebererkrankungen berichtet , wobei insbesondere das Verhältnis der verzweigtkettigen zu den zyklischen Aminosäuren gestört sein soll (15,44). Mit hoher Regelmäßigkeit werden jedoch bei hepatischen Enzephalopathien und beim Leberkoma erhöhte Ammoniakspiegel im Blut nachgewiesen .

Einer der möglichen Entgiftungsmechanismen des Blutammoniaks befindet sich in der Körperperipherie , denn sowohl bei Leberkranken als auch bei Lebergesunden wurden deutliche Differenzen zwischen den arteriellen und den niedrigeren venösen Ammoniakwerten festgestellt (7,31,46) . Eine arterio-venöse Differenz tritt besonders unter oraler Belastung mit Ammoniumsalzen hervor(7), wobei offenbar er arterielle Plasmaammoniakwert eine relativ genaue Bestimmung der Ammoniaktoleranz zuläßt (31).

Über die einzelnen Wege des Ammoniakabbaus in der Körperperipherie herrscht noch keine völlige Klarheit . Offensichtlich kann Ammoniak zunächst in Umkehr der oxidativen Desaminierung durch Glutamatsynthetase auf α - Ketoglutarat übertragen werden , wobei Glutaminsäure entsteht (4,12). Diese kann in einer weiteren ammoniakverbrauchenden Reaktion zu Glutamin aminiert werden . Eine derartige Entgiftungsleistung wird auch für das Hirngewebe angenommen , und manche Symptome der hepatischen Enzephalopathie werden als Ausdruck eines gestörten Energiehaushalts des Gehirns gedeutet . Für Muskelgewebe wird ein ähnlicher Mechanismus diskutiert . Der ruhende Muskel scheint Ammoniak aufzunehmen , während der arbeitende Muskel Ammoniak freisetzen soll (11).

Frühere Befunde mit aufwendigen und störanfälligen Methoden der Ammoniakbestimmung (3,7,37,42,46) bedürfen gerade hinsichtlich der arterio-venösen Ammoniakdifferenzen heute der Überprüfung , nachdem eine einfache und zuverlässige Methode entwickelt worden ist (39). Es war das Ziel der Untersuchung , eine Antwort auf

folgende Fragen zu finden:

1. Ist die arterio-venöse Ammoniakdifferenz ein konstanter Befund ?
2. Welchen Einfluß hat eine experimentelle akute und welchen eine chronische Erhöhung des Plasmaammoniaks auf die arterio-venöse Ammoniakdifferenz ?
3. Wie ist die arterio-venöse Ammoniakdifferenz zu erklären ? Spielen dabei Änderungen im Plasmaaminosäuremuster eine Rolle ?
4. Welche klinische Bedeutung kommt der arterio-venösen Ammoniak= differenz zu ? Zeigt diese Differenz einen möglichen Entgift= ungsweg bei der Leberinsuffizienz an ?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde das im Folgenden beschriebene Untersuchungsmodell gewählt .

1) Testpersonen und Krankengut

Die Untersuchungen wurden an 29 lebergesunden Probanden durchgeführt , und zwar Vorversuche an 8 Personen und anschließend 21 standardisierte Tests nach einheitlichem Untersuchungsprotokoll . Bei diesen 21 Versuchspersonen handelt es sich um 7 Frauen und 14 Männer im Alter von 26 bis 71 Jahren (im Mittel 5o,2 Jahre) , die wegen extrahepatischen , meist gastroenterologischen Erkrankungen in der 2.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf behandelt wurden (siehe Tabelle 1a) . Von der Untersuchung wurden Kranke mit bekannten Stoffwechselstörungen des Eiweiß-und Aminosäurehaushalts sowie Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Kreislauferkrankungen ausgenommen .

Daneben wurden bei 7 Patienten mit ausgeprägter Hyperammonämie Ammoniak- und Aminosäurebestimmungen durchgeführt . Diese Patienten wurden nicht mit Ammoniumsalzen belastet . Es handelt sich um 4 Frauen und 3 Männer im Alter von 47 bis 65 Jahren (im Mittel 57,3 Jahre) , die wegen schwerer Lebererkrankungen in die 1. und 2.Medizinische Klinik der Universität Düsseldorf aufgenommen worden waren (siehe Tabelle 1b) .

Alle Patienten wurden genau über die Art und den Vorgang der Untersuchung aufgeklärt . Sie stimmten danach der Durchführung der Tests zu .

Tabelle 1a :

Patient	Alter	m/w	Gewicht	SGOT	SGPT	alk.Phos=phatase	Quick	Ges.Bili=rubin	Hb	klinische Diagnose
E.H.	47 J	w	64 kg	8U/l	9U/l	84U/l	95%	1,3mg/dl	14,2g/dl	erosive Antrumgastritis
R.W.	36 J	m	54 kg	8U/l	10U/l	193U/l	90%	0,3mg/dl	15,3g/dl	klinisch gesund
H.W.	68 J	w	6o kg	7U/l	8U/l	159U/l	95%	0,4mg/dl	11,3g/dl	abdom.Verwachsungen nach mehreren Unterleibsop.
D.G.	55 J	w	60,5kg	21U/l	7U/l	59U/l	100%	0,3mg/dl	15,0g/dl	Zust.n.Cholezystektomie, chron.Gastro-Duodenitis
H.S.	32 J	m	73 kg	21U/l	20U/l	2?5U/l	77%	0,6mg/dl	15,9g/dl	Pancreas anulare
H.D.	35 J	w	93 kg	12U/l	15U/l	100U/l	100%	0,4mg/dl	16,1g/dl	Frühform der Achalasie
A.V.	43 J	m	57,5kg	19U/l	15U/l	166U/l	100%	0,8mg/dl	12,8g/dl	Ulcus duodeni,Cholelithiasis
A.M.	48 J	m	1o1,5kg	23U/l	36U/l	100U/l	100%	0,6mg/dl	16,1g/dl	Zust.n.Operation eines Ösophagusleiomyoms
J.S.	52 J	m	73 kg	11U/l	15U/l	159U/l	95%	0,6mg/dl	14,9g/dl	euthyreote Struma nodosa
G.V.	26 J	m	57,5kg	11U/l	11U/l	117U/l	90%	0,8mg/dl	12,5g/dl	Achalasie
J.C.	71 J	m	69 kg	6U/l	10U/l	179U/l	100%	1,2mg/dl	14,6g/dl	Zust.n.Polypektomie im Sigmabereich
P.S.	54 J	m	65 kg	9U/l	19U/l	123U/l	90%	0,2mg/dl	13,7g/dl	Refluxösophagitis
E.B.	44 J	w	67 kg	8U/l	9U/l	90U/l	100%	0,4mg/dl	14,6g/dl	euthyreote Struma diffusa
E.M.	66 J	w	61,5kg	6U/l	16U/l	159U/l	85%	0,3mg/dl	10,4g/dl	abdom.Verwachsungen nach Unterleibsbestrahlung
A.M.	67 J	m	69,5kg	16U/l	12U/l	69U/l	100%	0,5mg/dl	14,6g/dl	koronares Herzleiden
H.G.	37 J	m	78 kg	7U/l	9U/l	100U/l	100%	0,4mg/dl	16,3g/dl	innere Haemorrhoiden Grad I-II
J.S.	55 J	m	64 kg	15U/l	18U/l	145U/l	100%	0,3mg/dl	15,2g/dl	Cysticusverschlußsyndrom
W.G.	46 J	w	51 kg	8U/l	7U/l	79U/l	100%	0,5mg/dl	11,7g/dl	Magenkarzinom
H.P.	41 J	m	63 kg	12U/l	12U/l	129U/l	100%	0,5mg/dl	14,1g/dl	passagerer Ikterus ohne Hinweis auf eine Gallenwegserkrankung
K.S.	67 J	m	68 kg	9U/l	11U/l	117U/l	100%	0,3mg/dl	14,9g/dl	Ulcus ad pylorum
K.V.	64 J	w	73 kg	15U/l	13U/l	159U/l	100%	0,4mg/dl	14,3g/dl	Achalasie

Tabelle 1b :

Patient	Alter	m/w	Gewicht	SGOT	SGPT	alk.Phos=phatase	Quick	ges.Bili=rubin	Hb	klinische Diagnose
S.S.	59 J	w	67,7kg	450U/l	510U/l	310U/l	30%	22,0mg/dl	9,4g/dl	Fulminant verlaufende B-Virus=hepatitis,Koma-Grad I
L.Q.	47 J	m	131 kg	42U/l	89U/l	594U/l	16%	15,1mg/dl	8,1g/dl	Alkoholinduzierte,fortgeschr. Leberzirrhose,Koma-Grad II
I.S.	64 J	w	77 kg	60U/l	36U/l	20 U/l	29%	23,2mg/dl	10,3g/dl	sekundäre biläre Zirrhose, Koma-Grad II
U.C.	65 J	m	62 kg	32U/l	27U/l	379U/l	59%	1,9mg/dl	14,2g/dl	Leberzellkarzinom, Koma-Grad II
H.K.	58 J	w	95 kg	62U/l	38U/l	208U/l	37%	11,3mg/dl	11,6g/dl	Zust.n.Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose, Praekoma hepatikum
W.G.	52 J	m	70 kg	124U/l	72U/l	329U/l	64%	7,7mg/dl	10,3g/dl	Leberzellkarzinom, Koma-Grad II
M.O.	56 J	w	50 kg	27U/l	20U/l	541U/l	85%	1,4mg/dl	11,6g/dl	Zust.n.porto-cavaler Shuntop. bei chron.aktiver Hepatitis, kein hepatisches Koma

2) Versuchsanordnung

Der Ammoniakbelastungstest wurde morgens zwischen 8.oo h und 9.oo h am nüchternen , liegenden Patienten vorgenommen . Die Probanden hatten zuletzt ca. 12 Stunden vor dem Versuchsbeginn Nahrung aufgenommen . Alle Probanden erhielten während ihres Krankenhausaufenthalts die übliche normokalorische Schonkost für stationäre Patienten . Es wurde streng darauf geachtet , daß das Testergebnis nicht durch Muskelarbeit des Probanden beeinflußt wurde . Deshalb wurden beide Arme ausgestreckt und bequem gelagert und eine Raumtemperatur von +23°C nicht unterschritten . Dadurch sollte statische und dynamische Muskelarbeit (auch Muskelzittern) während des Versuchs vermieden werden .

Mit Punktion der linken Vena cubitalis und der linken Arteria radialis wurde ein venöser und arterieller Zugang am linken Unterarm geschaffen . Diese Zugänge bestanden aus den üblichen Einweg-Injektionskanülen (Außendurchmesser : 1,o mm für die Arterie und 1,2 mm für die Vene) , die mit sterilen Gummistopfen verschlossen wurden , wenn die Blutabnahme beendet war . Zur Verhinderung der Gerinnselbildung in den Kanülen wurden nach jeder Blutentnahme o,2 ml sterile Heparinlösung entsprechend 1o I.E. Heparin in die mit Gummistopfen verschlossene Kanüle injiziert . Die Heparinlösung wurde kurz vor Testbeginn wie folgt in einer 1o ml - Spritze angesetzt :

Liquemin® - Roche 25ooo o,1 ml
physiologische Kochsalzlösung ad 1o,o ml .

Die Kanülen wurden mit Klebestreifen vor Verlagerung gesichert während der Versuchsdauer von ca. 4o Minuten in ihrer Position belassen . Damit blieben dem Probanden im Regelfall wiederholte Punktionen der Arterie und der Vene erspart .

An einer Vene des rechten Unterarms wurde ein Perfusionsapparat angeschlossen . Damit wurden o,o4 ml / kg Körpergewicht in der Minute einer o,83%igen isotonen Ammoniumchloridlösung infundiert . Dies entspricht bei einer Infusionsdauer von genau 3o Minuten einer Belastung von o,186 mMol NH_4Cl / kg Körpergewicht .

Bei dem Ammoniakbelastungstest wurde vor Infusionsbeginn , sowie 5 , 15 und 25 Minuten nach Infusionsbeginn Blut aus der Unterarmarterie und -vene entnommen (siehe Tabelle 2) . In den Blutproben wurden sofort die Ammoniakkonzentration und der pH - Wert , anschließend Harnstoff , Harnsäure und die Aminosäure=

konzentrationen bestimmt . Nach Möglichkeit wurden auch 5 Minuten nach Beendigung der Infusion eine arterielle und venöse Blut= probe zur Ammoniakbestimmung entnommen .

Tabelle 2 :

Nüchternwerte (vor Infusions= beginn)	4o ml (art.u.ven.)	zur Bestimmung von pH-Wert , Ammoniak,Harnstoff,Harnsäure und Aminosäuren
5 min nach Infusionsbeginn	1o ml (art.u.ven.)	zur Bestimmung von pH-Wert und Ammoniak
15 min nach Infusionsbeginn	1o ml (art.u.ven.)	zur Bestimmung von pH-Wert und Ammoniak
25 min nach Infusionsbeginn	4o ml (art.u.ven.)	zur Bestimmung von pH-Wert , Ammoniak,Harnstoff,Harnsäure und Aminosäuren
5 min nach	1o ml (art.u.ven.)	zur Bestimmung von pH-Wert und Ammoniak

Um einen einheitlichen Versuchsablauf zu gewährleisten , wurde vom Untersucher stets zuerst das venöse und danach das arterielle Blut entnommen . Der Zeitabstand betrug weniger als 1 Minute .

Die für die Ammoniakbestimmung vorgesehenen Blutproben wurden zu je 4 ml in mit K-EDTA-Salz beschichtete Kunststoffröhrchen (Fa.Sarstedt) gefüllt , luftdicht verschlossen und sofort 5 Minuten lang zentrifugiert . Vom Plasmaüberstand wurde 1 ml abpipettiert und in gleichfalls luftdicht verschlossenen Reagiergefässen im Eisbad bis zur enzymatischen Bestimmung aufbewahrt . Da zur Ammoniakbestimmung kein Heparinblut verwendet werden sollte , wurden die ersten 3 ml aus den heparinisierten Kanülen jeweils ver= worfen . Besondere Sorgfalt galt der Vermeidung von Hämolyse und Luftblasenbildung bei den Blutentnahmen sowie einer raschen Be= stimmung des Plasmaammoniakgehaltes . Die Plasmaproben durften nie länger als 2 Stunden im Eisbad lagern , damit keine nennens= werte Neubildung von Ammoniak erfolgte[39] .

Zur Harnstoff- und Harnsäurebestimmung wurden jeweils 1o ml Vollblut nach Versuchsende zentrifugiert und am selben Tag im klinisch-chemischen Labor nach der Urastrat ® - Methode (Gödecke) bzw. nach der Uricaquant ® - Methode (Boehringer-Mannheim) bestimmt . Die pH-Messung im Blut wurde direkt neben der Untersuchungsliege mit einer Tauchelektrode (Typ GK 24o1 B, Radiometer/ Copenhagen) vorgenommen . Die Blutproben zur Aminosäurebestimmung wurden in heparinisierte Zentrifugengläser gefüllt , nach Versuchsende zentrifugiert und der Überstand bei -15°C tiefgefroren aufbewahrt . Diese Proben wurden gesammelt in ein Aminosäure-Analyselabor transportiert , wo Doppelbestimmungen mit dem Trennverfahren der Fa.Biotronic(München) erfolgten .

3) Methodik

3 a) Ammoniakbestimmung

Die Bestimmung von Ammoniak im Blutplasma wurde nach dem "Monotest® - Ammoniak" - Verfahren[39] der Fa.Boehringer-Mannheim durchgeführt . Es handelt sich hierbei um ein enzymatisches Bestimmungsverfahren mit Glutamat-Dehydrogenase(GLDH) ohne Enteiweißung in einem einfachen optischen Test . Durch Wirkung der GLDH wird das in Form von NH_4^+-Jonen vorliegende Ammoniak auf α-Ketoglutarsäure übertragen . Coenzym der Reaktion ist NADPH . Es entsteht l-Glutamat und $NADP^+$:

α-Ketoglutarat + NH_4^+ + NADPH $\xrightarrow{(GLDH)}$ l-Glutamat + H_2O + $NADP^+$

Die Reaktion findet in einem Triäthanolamin-Puffer bei pH 8,6 statt . Das Reaktionsgemisch enthält außerdem ADP , das die Reaktion beschleunigen soll[39] . Die Reaktion dauert nach Zugabe von GLDH 1o Minuten an und wurde auf insgesamt 2o Minuten nach einer zweiten GLDH-Gabe ("Nachstart") ausgedehnt .

Zur photometrischen Messung wurde ein Absorptionsphotometer mit Quecksilberdampflampe (Fa.Eppendorf) benutzt . Der Umsatz von NADPH zu $NADP^+$ wurde als Extinktionsabfall bei einer Wellenlänge von 334 nm abgelesen . Anhand der vom Hersteller mitgelieferten Umrechnungstabellen[47] konnte aus der Extinktionsdifferenz direkt der Ammoniakgehalt der Probe in µg/dl abgelesen werden (Umrechnungsfaktor 1711) .

Das vom Hersteller angegebene[47] Endvolumen im Test konnte um 6o% von 3,o ml auf 1,2 ml reduziert werden . Wie in Kapitel 4 gezeigt wird , leidet dadurch die Genauigkeit der Methode nicht . In der nachfolgenden Aufstellung sind die verwendeten Reagenzien angegeben , ihre molare Menge im Testansatz , das vom Hersteller empfohlene und das vom Untersucher im Test verwendete Volumen :

Triäthanolaminpuffer pH 8,6	(o,4 M)	
α-Ketoglutarat	(o,4 M)	1,o ml (anstatt 2,5 ml)
ADP	(o,4 M)	
NADPH	(o,o32 M)	(anstatt o,o8 M)
Plasma bzw Standard (Preciset® $-NH_3$)		o,2 ml (anstatt o,5 ml)
GLDH		8 µl (anstatt 2o µl)
Endvolumen im Test		1,2o8 ml (anstatt 3,o2 ml)

Zum Pipettieren des gepufferten Ketoglutarat - Coenzymgemisches und des Plasmas wurden die üblichen Eppendorf-Pipetten für 1ooo µl, 5oo µl und 2oo µl benutzt . Falls keine besonders angefertigten 25oo µl-Pipetten zur Verfügung stehen , kann durch die angegebene Volumenreduktion mindestens ein Pipettierschritt umgangen werden . Die GLDH-Lösung wurde mit einer Mikrolitherspritze mit Volumen= dosiervorrichtung (Hamilton-Micromesure , Schweiz) zu dem Test= ansatz gegeben .

Das Photometer war mit einer temperierbaren Küvettenwechsel= automatik ausgestattet . Alle Reagenzien , Plasma und Enzymlösung wurden direkt in Einwegküvetten (Fa.Sarstedt) pipettiert , die in dem Küvettenwagen währen der Ammoniakbestimmung auf +23°C temperiert wurden . Diese Temperatur wird vom Hersteller zur Verarbeitung empfohlen[39].

Durch Verwendung von Kunststoffprobenröhrchen , Reagiergefäs= sen und Küvetten , die alle zum einmaligen Gebrauch bestimmt sind , konnte vermieden werden , daß durch NH_3-haltige Detergentien Ammoniak in die Bestimmungsansätze eingeschleppt wurde . Im Am= moniaklabor herrschte Rauchverbot ; außerdem wurden durch Ventila= tor und offene Fenster entstehende Luftturbulenzen vermieden . Die Küvetten waren zusätzlich während des Messvorgangs verschlossen . Bei Verarbeitung der Proben wurden die von Gerron[17], Müting[31], Prellwitz[39] und Müller-Beissenhirtz[29] angegebenen Fehlerquellen wie Schütteln der Proben , zu lange Lagerung der Proben bei Zim= mertemperatur , überflüssige Kontamination mit Raumluft , Verwendung von Heparinblut sowie Hämolysebildung streng vermieden .

3 b) Bestimmung von Harnstoff , Harnsäure und pH-Wert

Zur Harnstoffbestimmung wurden Urastrat® - Teststreifen (Fa.Gö= decke) benutzt . Das Verfahren beruht auf einer enzymatischen Methode mit Urease . Harnstoff wird von Urease in Anwesenheit von Wasser zu Ammoniak und Kohlendioxid gespalten . Pro Harnstoffmole= kül fallen bei dieser Reaktion zwei Ammoniakmoleküle an , die in einer gekoppelten Berthelot'schen Reaktion mit Phenol-Hypochlorid einen blauen Farbstoff bilden . Die mit gepufferter Urease impräg= nierten Teststreifen werden zur Harnstoffbestimmung mit Serum ge= tränkt .Das bei der Ureasereaktion anfallende Ammoniak bewirkt in der Indikatorzone des Teststreifens einen Farbumschlag . Mit Hilfe einer vom Hersteller mitgelieferten Schablone wird nach der Länge der verfärbten Indikatorzone der Harnstoffgehalt der Probe in mg/dl abgelesen . Die durch die Ammoniumchlorid-Infusion erhöhten

Blutammoniakwerte liegen im Bereich von 1oo bis ca. 3oo µg/dl (siehe Kapitel 4) . Eine nennenswerte Beeinträchtigung der so gewonnenen Meßergebnisse ist daher durch die experimentelle Hyperammonämie nicht gegeben .

Der Bestimmung von Harnsäure im Serum nach dem Uricaquant® - Verfahren liegen zwei enzymatische Reaktionen zugrunde (enzymatischer Testset d.Fa.Boehringer/Mannheim). Zunächst wird Harnsäure durch Uricase zu Allantoin , CO_2 und H_2O_2 umgesetzt . Darauf folgt die Bildung von Formaldehyd aus H_2O_2 und Methanol in einer gekoppelten Reaktion mit Katalase . Formaldehyd reagiert schließlich in Anwesenheit von Ammoniak mit Acetylaceton , wobei ein gelber Farbstoff entsteht . Die Intensität der Gelbfärbung ist direkt der im Testansatz vorhandenen Harnsäurekonzentration proportional und wird im Photometer bei einer Wellenlänge von 4o5 nm bestimmt . Der Harnsäurewert in mg/dl wird aus der abgelesenen Extinktion errechnet .

Zur pH-Messung wurden 2-3 ml Vollblut sofort nach der Blutentnahme in Reagenzgläser mit einem Durchmesser von 1 cm gegeben . Eine Tauchelektrode (Fa.Radiometer/Copenhagen) wurde unmittelbar danach in die Probe getaucht . Die Elektrode war mit einem Digitalanzeigegerät desselben Herstellers verbunden . Der aktuelle Blut - pH-Wert konnte abgelesen werden , nachdem sich der angezeigte Wert nach spätestens 5 Sekunden stabilisiert hatte . Anzeigegerät und Elektrode wurden vor jedem Test mit Pufferlösungen von pH 4,o1 und pH 7,oo geeicht . Alle Proben wurden bei Raumtemperatur verarbeitet .

3 c) Aminosäurebestimmung

Die Bestimmung der Plasmaaminosäuren wurde im Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie in Dortmund durchgeführt . Zur Gewinnung der Plasmaproben wurden 2o ml heparinisiertes Vollblut bei 2ooo U/min zentrifugiert , der Plasmaüberstand abpipettiert und sofort bei -15°C tiefgfroren . Die Proben wurden in einem wärmeisolierten Behälter zum Analyselabor transportiert . Die von dem Dortmunder Max-Planck-Institut durchgeführte quantitative Aminosäurebestimmung beruht auf der von Spackman,Stein und Moore[45] beschriebenen Methode . Dabei werden die mit Sulfoslicylsäure deproteinisierten Proben in einem Einsäulenchromatographieverfahren (Fa.Biotronic) untersucht . Durch ein Ionenaustauschharz werden die Aminosäuren getrennt und nach Verlassen der Chromatographie-

säule mit Ninhydrin angefärbt . Die Farbintensität der Eluatfrak= tionen und damit die Konzentration der einzelnen Aminosäuren wird photometrisch bei 576 nm oder 44o nm Wellenlänge bestimmt .

3 d) Statistische Auswertung

Im Abschnitt 4 werden Mittelwerte , Standardabweichungen und Wertebereiche angegeben . Von den einzelnen Meßwerten (x_i) wurden arithmetische Mittelwerte (m) nach der Gleichung

$$m = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$ gebildet , wobei "n" für die Anzahl der Meßwerte steht . Standardabweichungen (s) wurden nach folgender Formel errechnet :

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - m)^2}{n - 1} \quad .$$

Außerdem wurden Signifikanzprüfungen für Mittelwertsdifferenzen vorgenommen , die sich aus mittleren Ammoniak- und Aminosäurewerten vor und während der Ammoniakbelastung ergaben . Die Überprüfung auf Signifikanz erfolgte mittels des Paardifferenztests für verbundene Stichproben (Wilcoxon - Test) [35] . Als kritische Grenze für die Annahme von signifikanten Differenzen wurde eine Irrtumswahrschein= lichkeit von $\alpha \leq 0{,}05$ festgesetzt . Auf eine Signifikanzprüfung wurde verzichtet , wenn Mittelwertsdifferenzen im Bereich der Fehler= breite der Bestimmungsmethode lagen .

Wertebereiche wurden durch das Intervall zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Meßwert festgelegt . Lagen Wertebereiche vor , die ein Mehrfaches der Mittelwertsdifferenzen betrugen , so konnte eben= falls auf eine Signifikanzprüfung verzichtet werden .

4) Ergebnisse

4 a) Standardwerte

Die Plasmaammoniakwerte wurden in Doppelbestimmungen gemessen und zu jeweils zwei Plasmaproben ein Standardansatz Preciset ®-Ammoniak mitverarbeitet . Insgesamt wurden 116 Standardansätze mit Sollwert 1oo µg/dl und 29 Standardansätze mit Sollwert 2oo µg/dl bestimmt . Nach der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Ammoniakbestimmungsmethode ergeben sich für den Sollwert 1oo µg/dl Ammoniakwerte zwischen 85 µg/dl und 118 µg/dl , somit ein Mittelwert von 1o1,7 µg/dl ± 6,4 µg/dl . Die 95,5-Perzentilegrenzen liegen bei 95,3 µg/dl und 1o8,1 µg/dl . Der Variationskoeffizient beträgt 6,36% Für den Sollwert 2oo µg/dl liegen Ammoniakwerte von 179 µg/dl bis 216 µg/dl vor , somit ein Mittelwert von 2oo,4 µg/dl ± 1o,7 µg/dl . Der 95,5-Perzentilebereich liegt zwischen 184,7 µg/dl und 211,1 µg/dl und der Variationskoeffizient beträgt 5,37% . Standardabweichung und Variationskoeffizient liegen in derselben Größenordnung wie die von Prellwitz u. Mitarb. [39] angegebenen Werte . Die Ammoniakbestimmungsmethode mit den um 6o% reduzierten Ansatzvolumina zeigt damit eine durchaus vergleichbar gute Präzision .

4 b) Normalwerte

Bei 31 Probanden im Alter von 26 bis 71 Jahren wurden Blutproben zur Ammoniakbestimmung aus der Vena cubitalis entnommen . Das mittlere Alter des Kollektivs ist 49,6 Jahre . Bei 28 von ihnen (zwischen 26 und 71 Jahre alt , im Mittel 49,3 Jahre) wurden gleichzeitig Blutproben aus der Arteriaradialis zur Ammoniakbestimmung entnommen . Die Probanden waren nüchtern und zeigten nach klinischer und labor-chemischer Untersuchung keine Anzeichen einer Lebererkrankung , Herzinsuffizienz oder Kreislaufstörung . Stoffwechselstörungen , inbesondere den Aminosäure - und Eiweißstoffwechsel betreffend , konnten ebenfalls nicht festgestellt werden .

Bei den 21 männlichen Probanden beträgt der mittlere venöse Ammoniakwert 57,o µg/dl ± 22,3 µg/dl , bei den 1o Frauen liegt der Mittelwert bei 52,9 µg/dl ± 15,1 µg/dl .

Der mittlere arterielle Ammoniakwert beträgt bei 19 Männern 69,4 µg/dl ± 21,o µg/dl und bei 9 Frauen 75,3 µg/dl ± 18,5 µg/dl .

Bei den 28 Probanden, bei denen arterielle und venöse Ammoniakwerte bestimmt wurden , besteht eine positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz von 16,o µg/dl ± 18,7 µg/dl (siehe Tabelle 2) .

Tabelle 2 :
Plasmaammoniakwerte bei ruhenden, nüchternen Probanden

		Anzahl	NH_3-Bereich µg/dl	Mittelwert ± Standardabweichung µg/dl
venöse Ammoniakwerte	Männer	n=21	2o - 96	57,o ± 22,3
	Frauen	n=1o	27 - 79	52,9 ± 15,1
	gesamt	n=31	2o - 96	55,7 ± 2o,3
arterielle Ammoniakwerte	Männer	n=19	44 - 12o	69,4 ± 21,o
	Frauen	n= 9	48 - 114	75,3 ± 18,5
	gesamt	n=28	44 - 12o	71,3 ± 2o,7
arterio-venöse Differenzen	Männer	n=19	−28 - +47	14,4 ± 16,3
	Frauen	n= 9	− 3 - +74	19,4 ± 23,4
	gesamt	n=28	−28 - +74	16,o ± 18,4

Bei 25 Probanden sind die arteriellen Plasmaammoniakwerte grösser als die venösen . Bei nur 3 der untersuchten Personen liegt eine negative arterio-venöse Ammoniakdifferenz vor . Ein Säulendiagramm (Abb.1) gibt einen Überblick über die verschieden hohen Ammoniakdifferenzen . Die 28 vorliegenden arterio-venösen Ammoniakdifferenzen wurden in Klassen aufgeteilt mit einer Klassenbreite von 8 µg/dl und auf der Abszisse aufgetragen . Die Klassenstärke (=Anzahl der beobachteten Differenzen in einer Klasse) ist auf der Ordinate eingeteilt . Am häufigsten treten positive arterio-venöse Ammoniakdifferenzen im Bereich von 9 bis 16 µg/dl auf . Negative oder größere positive Differenzen sind dagegen selten zu finden .

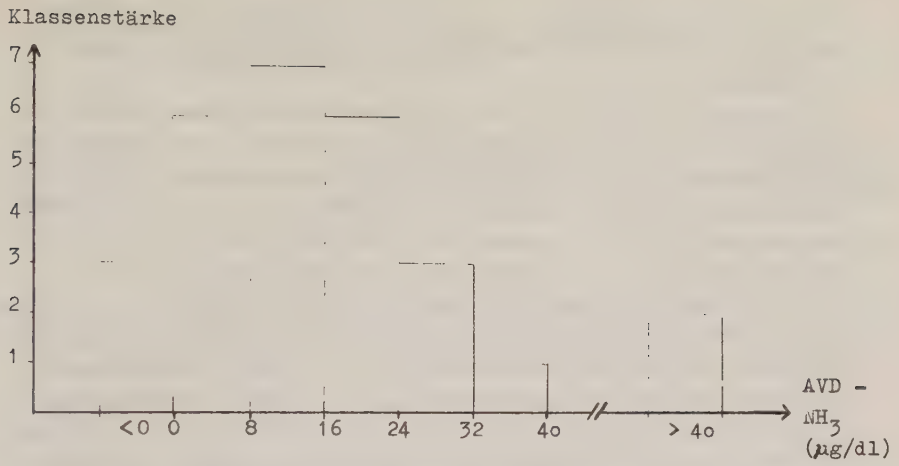


Abbildung 1 : Arterio-venöse Ammoniakdifferenzen (AVD-NH_3) geordnet als klassierte Daten

4 c) Veränderung des Plasmaammoniaks während der Ammonium=chloridinfusion nach festem Versuchsprotokoll

Vor Infusionsbeginn betragen die venösen Ammoniakwerte 2o µg/dl bis 96 µg/dl bei den 21 Testpersonen und der Mittelwert 5o,7 µg/dl ± 17,5 µg/dl . Die arteriellen Ammoniakwerte liegen vor Infusions=beginn zwischen 4o µg/dl und 12o µg/dl . Der mittlere arterielle Ammoniakwert ist 71,8 µg/dl ± 21,8 µg/dl. Die arterio-venöse NH_3-Differenz ist bei diesen Probanden stets positiv und beträgt im Mittel 21,2 µg/dl ± 16,2 µg/dl , wobei die Einzelwerte zwischen 4 µg/dl und 74 µg/dl liegen .

Nach 5 Minuten Infusionsdauer werden venöse Ammoniakwerte von 44 µg/dl bis 2o8 µg/dl gemessen , im Mittel 143,2 µg/dl ± 48,o µg/dl . Von 19 Testpersonen liegen zu diesem Zeitpunkt arterielle Ammoniak=werte vor , die einen Wertebereich von 146 µg/dl bis 317 µg/dl bilden . Die venösen Ammoniakwerte dieser 19 Probanden ergeben einen Mittelwert von 145,7 µg/dl ± 45,5 µg/dl . Die arterio-venöse Ammoniakdifferenz beträgt 8o,5 µg/dl ± 4o,7 µg/dl .

15 Minuten nach Infusionsbeginn steigt der venöse Plasmaammoniak=spiegel auf Werte zwischen 76 µg/dl und 259 µg/dl und ein mitt=lerer venöser Ammoniakwert von 169,2 µg/dl ± 49,3 µg/dl ist er=reicht . Zu diesem Zeitpunkt liegen von 17 Probanden arterielle Ammoniakwerte vor . Bei einem NH_3-Wertebereich von 186 µg/dl bis 334 µg/dl beträgt der mittlere arterielle Ammoniakwert inzwischen

259,o µg/dl ± 33,2 µg/dl . Bei diesen 17 Probanden beträgt die mittlere arterio-venöse Ammoniakdifferenz zu diesem Zeitpunkt 87,1 µg/dl ± 32,9 µg/dl .

25 Minuten nach Beginn der Ammoniumchloridinfusion konnten bei allen 21 Testpersonen arterielle und venöse Ammoniakwerte bestimmt werden . Die venösen NH_3-Werte liegen zwischen 77 ug/dl und 264 µg/dl , im Mittel bei 175,4 µg/dl ± 48,1 µg/dl , und die arteriellen NH_3-Werte zwischen 2o1 µg/dl und 363 µg/dl , im Mittel bei 284,9 µg/dl ± 41,3 µg/dl . Die mittlere arterio-venöse Ammoniakdifferenz beträgt zu diesem Zeitpunkt 1o9,5 µg/dl ± 35,8 µg/dl.

Bei 18 Probanden wurden 5 Minuten nach Infusionsende venöse Ammoniakwerte und bei 8 Probanden auch arterielle Ammoniakwerte gemessen . Der venöse NH_3-Bereich liegt nach Ende der Ammoniumchloridbelastung zwischen 64 µg/dl und 186 µg/dl , der Mittelwert bei 1o6,7 µg/dl ± 29,6 µg/dl . Arterielle Ammoniakwerte liegen zu diesem Zeitpunkt zwischen 94 µg/dl und 151 µg/dl , der Mittelwert beträgt 1o8,o µg/dl ± 23,6 µg/dl . In Tabelle 3 werden die mittleren Ammoniakwerte , Standardabweichungen , Wertebereiche und die arterio-venösen Ammoniakdifferenzen zusammengefaßt .

Während der Ammoniumchloridinfusion steigen die venösen Ammoniakwerte bei allen Probanden anfangs rasch an . Schon 5 Minuten nach Infusionsbeginn steigt der mittlere venöse Ammoniakspiegel von 5o,3 µg/dl auf 143,2 µg/dl an und liegt damit um den Faktor 2,8 höher als der Nüchternwert . Nach 15 Minuten Infusionsdauer erhöht sich der mittlere venöse Ammoniakspiegel auf 169,2 µg/dl , somit findet ein wesentlich geringerer Anstieg als in den ersten 5 Minuten statt . Schließlich ist nach 25 Minuten Infusionsdauer mit 175,4 µg/dl im Mittel ein Plateauwert erreicht , der durch weitere Ammoniumchloridinfusion nicht wesentlich verändert werden kann .

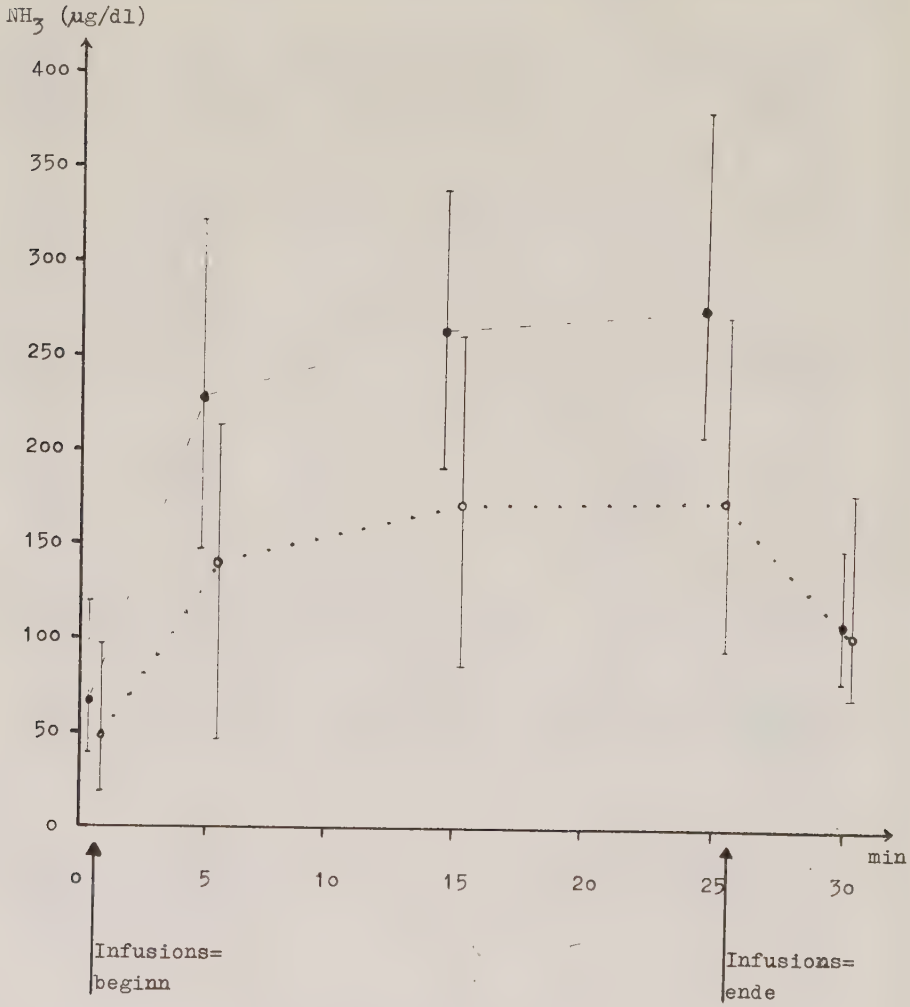
Bei den arteriellen Ammoniakwerten zeichnet sich während der ersten 5 Minuten Infusionsdauer ein noch steilerer Ansteig der Ammoniakkonzentration ab , nämlich um den Faktor 3,1 von einem Mittelwert 71,8 µg/dl auf 226,2 µg/dl . In der folgenden Zeit bis zur Blutentnahme nach 25 Minuten Infusionsdauer findet eine geringere, annähernd parallele Steigerung der arteriellen und venösen Ammoniakwerte statt (siehe Abbildung 2). Der mittlere arterielle Ammoniakwert ist 15 Minuten nach Infusionsbeginn verglichen mit dem 5-Minuten-Wert nur um 32,8 µg/dl erhöht und der Anstieg bis zur Blutentnahme nach weiteren 1o Minuten beträgt im Mittel nur noch 25,9 µg/dl .

Tabelle 3 : Veränderung der Plasmaammoniakwerte während der Ammoniumchloridinfusion

Zeitpunkt der Blutentnahme		Anzahl der Proben	NH_3-Werte-bereich (µg/dl)	Mittelwert (µg/dl)	±	Standardabweichung (µg/dl)
vor Infusionsbeginn	arteriell	n = 21	4o - 12o	71,8	±	21,8
	venös	n = 21	2o - 96	5o,7	±	17,5
	AVD-NH_3	n = 21	4 - 74	21,2 »	±	16,4
5 min nach Infusionsbeginn	arteriell	n = 19	146 - 317	226,2	±	46,o
	venös	n = 21	44 - 2o8	143,2	±	48,o
	AVD-NH_3	n = 19	16 - 159	8o,5 »	±	4o,7
15 min nach Infusionsbeginn	arteriell	n = 17	186 - 334	259,o	±	33,2
	venös	n = 2o	76 - 259	169,2	±	49,3
	AVD-NH_3	n = 17	23 - 159	87,1 »	±	32,9
25 min nach Infusionsbeginn	arteriell	n = 21	2o1 - 363	284,9	±	41,3
	venös	n = 21	77 - 264	175,4	±	48,1
	AVD-NH_3	n = 21	38 - 167	1o9,5 »	±	35,8
5 min nach Infusionsbeginn	arteriell	n = 8	94 - 151	1o8,o	±	23,6
	venös	n = 18	64 - 186	1o6,7	±	29,6

Das Symbol » bedeutet in dieser Tabelle , daß die arterio-venösen Ammoniakdifferenzen nach Überprüfung mit Wilcoxon-Test signifikant sind ($\alpha \leq$ o,o1).

Abbildung 2 : Ammoniakkonzentrationen im Plasma vor und während der Ammoniumchloridbelastung



— — —●— — = arterielle Plasmaammoniakkonzentration (Mittelwert ± Wertebereich)

· · · o · · = venöse Plasmaammoniakkonzentration (Mittelwert ± Wertebereich)

Fünf Minuten nach Beginn der Ammoniumchloridinfusion zeichnet sich ferner eine deutliche Vergrößerung der arterio-venösen NH_3-Differenz ab . Während beim unbelasteten Probanden der arterielle Ammoniakwert im Mittel um 21,2 µg/dl größer als der venöse ist , erweitert sich diese Differenz schon nach 5 Minuten Infusionsdauer um nahezu das Vierfache auf 8o,5 µg/dl . Die mittleren arteriellen und venösen Plasmaammoniakwerte steigen in dieser Zeit dagegen nur um das Dreifache an . Somit nimmt unter der NH_4Cl-Infusion die arterio-venöse Ammoniakdifferenz stärker zu als die arteriellen und venösen Ammoniakwerte selbst . Nach Infusionsende fallen die arteriellen und venösen Plasmaammoniakwerte steil ab , ohne jedoch innerhalb des Untersuchungszeitraums den Normalbereich ganz zu erreichen.

In Abbildung 2 sind die Mittelwerte der Ammoniakkonzentrationen vor Infusionsbeginn (Zeitpunkt o), während der NH_4Cl-Infusion(Zeitpunkte 5, 15 und 25 min) und fünf Minuten nach Infusionsende(Zeitpunkt 3o min) in einem Diagramm dargestellt . In Form von senkrechten Strecken sind zu jedem Zeitpunkt die arteriellen und venösen Ammoniakwertebereiche eingezeichnet . Zwischen dem anhand von Mittelwerten besprochenen Verhalten der Plasmaammoniakwerte und den bei einzelnen Probanden gemessenen Ammoniakwerten besteht kein prinzipieller Unterschied , Bei allen Probanden ist ein steiler Anstieg der Ammoniakwerte zu Beginn der Ammoniumchloridbelastung zu beobachten .Gefolgt wird dieser Anstieg von deutlich geringeren Konzentrationsänderungen zum Ende der Infusionszeit hin und dem schnellen Absinken der experimentell angehobenen Plasmaammoniakspiegel nach Infusionsende . Deutliche interindividuelle Unterschiede gibt es lediglich in der Höhe der nach 5, 15 und 25 Minuten Infusionsdauer gemessenen Ammoniakwerte , nicht aber im Verlauf der Ammoniakkonzentrationsänderung .

4 d) Harnstoff- , Harnsäure- und pH-Werte vor und während der Ammoniumchloridinfusion

Harnstoff und Harnsäure wurden aus den Blutproben bestimmt , die unmittelbar vor Infusionsbeginn und nach 25 Minuten dauernder NH_4Cl-Infusion entnommen wurden . Bei drei der 21 Testpersonen konnte der arterielle Harnstoff- und Harnsäurewert nicht bestimmt werden , weil das Probenvolumen zu gering war . Von allen Probanden liegen venöse Harnstoff- und Harnsäurewerte vor .

Der mittlere arterielle Harnstoffwert beträgt vor Infusionsbeginn 32,1 mg/dl ± 6,6 mg/dl (Wertebereich 21 mg/dl bis 47 mg/dl) und der mittlere venöse Harnstoffwert 32,8 mg/dl ± 6,8 mg/dl

(Wertebereich: 22 mg/dl bis 49 mg/dl). Unter der Ammoniumchlorid=infusion ändern sich die Harnstoffwerte nicht signifikant . Der Wertebereich für arterielle und venöse Harnstoffkonzentrationen ist 25 Minuten nach Infusionsbeginn identisch (Wertebereich: 22 mg/dl bis 47 mg/dl) . Zu diesem Zeitpunkt beträgt der mittlere arterielle Harnstoffwert 33,2 mg/dl ± 5,7 mg/dl und der mittlere venöse Harnstoffwert 32,2 mg/dl ± 6,5 mg/dl . Alle Harnstoffwerte , die vor und während der Testinfusion gemessen wurden , liegen innerhalb des Normbereichs. Die arterio-venösen Harnstoffdifferenzen waren bei den einzelnen Probanden wechselnd geringgradig positiv oder negativ . Mit dem Wilcoxon - Paardifferenztest konnten vor und nach Ammoniumchloridbelastung keine signifikanten Veränderungen der Harnstoffkonzentrationen oder der arterio-venösen Differenzen festgestellt werden .

Der mittlere arterielle Harnsäurewert beträgt vor Beginn der Testinfusion 4,62 mg/dl ± 1,41 mg/dl und der mittlere venöse Harnsäurewert 4,52 mg/dl ± 1,31 mg/dl . Nach 25 Minuten Infusionsdauer beträgt im Mittel der arterielle Harnsäurewert 4,43 mg/dl ± 1,44mg/dl und der venöse Harnsäurewert 4,53 mg/dl ± 1,27 mg/dl . Vor und nach der Testinfusion liegen die arteriellen und venösen Harnsäurewerte innerhalb des mit 2,o - 7,o mg/dl angegebenen Normbereichs[41] . Die wechselnd positiven und negativen arterio-venösen Harnsäure=differenzen liegen im Mittel unter 5% der mittleren Harnsäurewerte und fallen damit in den Fehlerbereich der Bestimmungsmethode .

Bei 13 Probanden wurde zusätzlich vor und während der Testinfusion der Blut-pH-Wert kontrolliert . Bei keinem dieser Probanden ist eine pH-Veränderung während der Infusion zu erkennen . Die pH-Werte liegen stets im Normbereich von 7,36 bis 7,44 .

4 e) Aminosäurewerte vor und während der Ammoniumchlorid=infusion

23 Aminosäuren wurden im Plasma nach dem Biotronic - Trennverfahren quantitativ bestimmt . Es liegen arterielle und venöse Aminosäurewerte vor der Ammoniakbelastung und nach 25 Minuten dauernder Ammoniumchloridinfusion vor . Bei jedem Probanden wurden somit 4 verschieden Aminosäurewerte von jeder der 23 Aminosäuren gemessen . Diese werden im Tabellenanhang zusammen mit den Mittelwerten und Standardabweichungen angegeben . An dieser Stelle sind nur die mittleren Aminosäurewerte und deren Variationsbereiche in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt .

Tabelle 4 :

Mittlere Aminosäurewerte , Maxima und Minima vor Versuchsbeginn

Aminosäure	arteriell		venös	
	Mittel= wert (µMol/dl)	Max. - Min. (µMol/dl)	Mittel= wert (µMol/dl)	Max. - Min. (µMol/dl)
Glutamin	48,29	75,45-23,44	49,18	72,64-2o,48
Glutaminsäure	16,35	38,48- 8,o6	13,61	34,43- 4,69
Asparagin	4,o3	5,68- 2,58	4,12	6,19- 2,5o
Asparaginsäure	3,49	5,33- 2,4o	3,38	4,88- 1,o5
Arginin	8,61	18,63- 4,25	8,62	12,29- 4,65
Ornithin	7,96	13,19- 3,67	8,39	13,21- 4,o4
Citrullin	3,oo	6,43- 1,1o	2,94	5,57- o,93
Prolin	16,42	28,34- o,oo	18,89	31,46- o,oo
Valin	21,93	34,33-14,45	21,62	26,87-12,29
α-Amino-Butters.	1,9o	4,66- o,oo	2,o5	3,98- o,oo
Histidin	7,43	11,48- 3,41	7,85	12,23- 5,25
Lysin	17,55	24,49-13,55	18,55	26,2o-12,86
Tryptophan	4,35	9,31- o,oo	3,68	7,74- o,oo
Tyrosin	5,63	8,72- 3,9o	5,94	9,23- 3,4o
Phenylalanin	5,16	11,15- o,oo	5,76	1o,73- 2,44
Methionin	2,o8	3,41- 1,35	2,31	4,55- 1,23
Alanin	31,17	49,o3-18,27	36,56	55,11-21,58
Glycin	25,o8	39,35-15,2o	25,49	37,96-16,o2
Serin	12,1o	15,66- 8,57	11,41	16,87- 7,9o
Taurin	8,45	14,38- 4,58	7,82	11,11- 4,47
Threonin	12,32	27,51- 7,83	12,7o	28,59- 7,2o
Isoleucin	7,15	11,66- 5,26	7,o5	11,58- 5,18
Leucin	12,62	9,98-18,21	12,77	17,37- 8,52

Tabelle 5 :

Mittlere Aminosäurewerte , Maxima und Minima unter Ammoniakbelastung

Aminosäure	arteriell		venös	
	Mittelwerte (µMol/dl)	Max. - Min. (µMol/dl)	Mittelwerte (µMol/dl)	Max. - Min. (µMol/dl)
Glutamin	47,63	78,18-2o,48	49,22	81,12-22,49
Glutaminsäure	18,32	44,2o- 6,47	15,6o	3o,52- 6,8o
Asparagin	3,81	5,63- 1,12	4,o1	5,83- 2,17
Asparaginsäure	3,3o	4,61- 1,o5	3,26	5,oo- 1,87
Arginin	9,16	15,38- 1,93	8,18	15,48- 4,36
Ornithin	7,o2	11,o3- 2,94	6,64	1o,34- 2,98
Citrullin	3,31	6,26- 1,o7	2,91	6,oo- 1,12
Prolin	18,14	34,34- o,oo	18,56	34,74- o,oo
Valin	2o,16	32,11- o,oo	2o,68	32,62-12,41
α-Amino-Butters.	2,o2	4,27- o,oo	2,oo	3,78- o,oo
Histidin	7,62	11,14- 2,21	7,36	1o,93- 1,99
Lysin	16,89	24,15- 6,71	17,55	26,5o- 7,o1
Tryptophan	3,24	7,89- o,oo	2,22	8,38- o,oo
Tyrosin	5,44	1o,21- 1,5o	5,39	9,27- 3,45
Phenylalnin	4,91	11,64- o,oo	5,28	9,75- 2,8o
Methionin	1,94	3,66- o,5o	2,o6	3,2o- 1,54
Alanin	25,84	41,85-13,46	29,81	47,o7-13,o1
Glycin	23,27	36,o8- 8,87	23,37	38,19-14,84
Serin	12,11	18,56- 3,86	11,65	17,67- 7,62
Taurin	7,8o	11,82- 2,o6	6,85	16,94- 3,52
Threonin	11,65	26,57- 3,12	12,1o	28,o5- 5,24
Isoleucin	6,62	11,o5- 2,3o	6,52	1o,52- 3,66
Leucin	11,55	17,98- 3,4o	11,52	15,77- 6,44

Die mittleren Aminosäurewerte allein erlauben keine sichere Aussage darüber, ob bei der experimentellen Hyperammonämie Veränderungen im Aminosäuremuster eintreten. Deshalb finden die arterio-venösen Differenzen der Aminosäuren vor Infusionsbeginn (AVD_o) und nach 25 Minuten dauernder Ammoniumchloridinfusion (AVD_{25}), sowie die Differenzen $A_{25}-A_o$ der arteriellen und $V_{25}-V_o$ der venösen Aminosäurewerte vor und nach Ammoniakbelastung besondere Beachtung. Von diesen 4 Differenzen wurden für jede Aminosäure Mittelwerte gebildet und die Signifikanz von Veränderungen nach dem Paardifferenztest für zwei abhängige Stichproben (Wilcoxon-Test) überprüft. Signifikanz für die Veränderung eines Aminosäurewertes ist anzunehmen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit α nicht größer als 5% ist.

Bei folgenden 9 Aminosäuren sind signifikante Konzentrationsänderungen im Plasma festzustellen: Glutaminsäure(1), Ornithin(2), Tyrosin(3), Phenylalanin(4), Methionin(5), Alanin(6), Glycin(7), Isoleucin(8) und Leucin(9). Die signifikanten Veränderungen der Aminosäurewerte dieser Aminosäuren sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

ad (1): Beim ruhenden, nüchternen Probanden ist die mittlere arterielle Glutaminsäurekonzentration um 2o,1% größer als die venöse. Die mittlere arterio-venöse Differenz für Glutaminsäure beträgt +2,74 µMol/dl ± 2,58 µMol/dl (α = o,o5). Diese positive arterio-venöse Differenz verändert sich unter der Ammoniakbelastung nicht und bleibt mit 2o,o% bei einem Mittelwert von ± 2,72 µMol/dl ± 4,83 µMol/dl (α = o,o5) konstant. Nach der Ammoniumchloridinfusion ist in der A.radialis der Glutaminsäurespiegel um 12,o% angestiegen und in der Armbeugevene sogar um 14,6% (α = o,o1).

ad (2): Die arterielle Ornithinkonzentration sinkt während der Ammoniakbelastung um 15,1% und die venösen Ornithinwerte fallen um 2o,8% im Vergleich zu den Werten vor Versuchsbeginn. Eine signifikante Veränderung der arterio-venösen Ornithindifferenzen läßt sich statistisch nicht beweisen, obwohl die Mittelwerte der Differenzen AVD_o = -o,43 µMol/dl und AVD_{25} = +o,38 µMol/dl für die Umkehr einer negativen in eine positive Differenz sprechen.

ad (3): Die venösen Tyrosinwerte nehmen im Mittel unter der Ammoniumchloridinfusion um 9,2% ab (α = o,o5). Die arteriellen Tyrosinwerte werden durch die experimentelle Hyperammonämie nicht beeinflußt.

ad (4): Die venösen Phenylalaninwerte nehmen unter der Ammoniakbelastung um 8,3% ab (α = o,o5), ohne daß eine signifikante Veränderung der arteriellen Phenylalaninwerte feststellbar ist.

ad (5) : Vor Beginn der NH_4Cl-Infusion werden arteriell um 1o% niedrigere Methioninwerte gemessen als in der Armvene (α = o,o5) . Diese negative arterio-venöse Differenz ist nach Ammoniakbe= lastung nicht mehr nachzuweisen .

ad (6) : Im arteriellen Blut sind stets niedrigere Alaninwerte als in den venösen Proben zu finden . Die arteriellen Werte sind vor Versuchsbeginn um 14,6% niedriger als die venösen (α = o,o1) und nach 25 Minuten dauernder Ammoniumchloridinfusion nur noch um 13,3% (α = o,o5) . Unter der Ammoniakbelastung sinken arterielle und venöse Alaninwerte . Verglichen mit den Ausgangswerten sind die arteriellen Alaninwerte um 17,1% (α = o,o1) und die venösen um 18,5% (α = o,o1) niedriger .

ad (7) : Vor Versuchsbeginn werden um 8,3% höhere Glycinwerte in der Armvene festgestellt (α=o,o5) als nach der Testinfusion . Signifikante Veränderungen der arteriellen Glycinwerte sind nicht festzustellen .

ad (8) : Die arteriellen Isoleucinwerte sind unter Ammoniakbelastung um 7,4% (α= o,o5) niedriger als vor Testbeginn . Die venösen Iso= leucinwerte sinken ebenfalls im Mittel um 7,4% während des Versuchs , dieser Befund kann jedoch im Wilcoxon-Test nur mit einer Irrtums= wahrscheinlichkeit von α = o,o6 angenommen werden . Signifikante arterio-venöse Differenzen des Isoleucinspiegels sind vor und nach der Ammoniumchloridinfusion nicht nachweisbar .

ad (9) : Auch für Leucin sind vor und nach dem Versuch keine sig= nifikanten arterio-venösen Differenzen festzustellen . Es zeigt sich ferner , daß die Leucinwerte unter der Ammoniakbelastung signifikant (α= o,o5) absinken : arteriell um 8,5% und venös um 9,8%.

Die übrigen 14 Aminosäuren wurden ebenfalls nach dem Wilcoxon-Test auf signifikante Veränderungen überprüft .Es können jedoch keine signifikanten Differenzen nachgewiesen werden . Wenn auch die Mittelwerte einiger Aminosäuren (z.B. Glutamin , Arginin und Prolin) einen Trend zur Veränderung durch die Ammoniakbelastung zeigen , kann dieser wegen der zu großen interindividuellen Unter= schiede der einzelnen Aminosäurewerte statistisch nicht bestätigt werden .

Tabelle 6 :

Signifikante Veränderungen im Aminosäuremuster

Aminosäure		Mittelwert (uMol/dl)	Standardabweichung (uMol/dl)
Glutaminsäure :	AVD_o	+ 2,74 '	s = 2,58
	AVD_{25}	+ 2,69 '	s = 4,83
	$A_{25}-A_o$	+ 1,93 "	s = 4,03
	$V_{25}-V_o$	+ 1,99 "	s = 3,52
Ornithin :	$A_{25}-A_o$	- 1,20 "	s = 1,50
	$V_{25}-V_o$	- 1,75 "	s = 1,44
Tyrosin :	$V_{25}-V_o$	- 0,55 '	s = 1,17
Phenylalanin :	$V_{25}-V_o$	- 0,48 '	s = 1,39
Methionin :	AVD_o	- 0,23 '	s = 0,45
Alanin :	AVD_o	- 5,33 "	s = 7,85
	AVD_{25}	- 3,98 '	s = 7,32
	$A_{25}-A_o$	- 5,28 "	s = 7,56
	$V_{25}-V_o$	- 6,74 "	s = 6,74
Glycin :	$V_{25}-V_o$	- 2,12 '	s = 5,23
Isoleucin :	$A_{25}-A_o$	- 0,52 '	s = 1,31
Leucin :	$A_{25}-A_o$	- 1,03 '	s = 2,12
	$V_{25}-V_o$	- 1,26 '	s = 1,96

' und " kennzeichnen die Höhe der Signifikanz , und zwar bedeutet ' = 0,05 und " = 0,01 (= Irrtumswahrscheinlichkeit).

4 f) Ammoniakwerte bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie

Bei 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie (siehe Tab.1b) wurde aus der A.radialis und aus der V.cubitalis Blut zur Bestimmung von Plasmaammoniak und Plasmaaminosäuren entnommen . Die mittlere venöse Ammoniakkonzentration beträgt bei diesen Patienten 121,8 µg/dl ± 41,5 µg/dl und die mittlere arterielle Ammoniakkonzentration beträgt 163,1 µg/dl ± 38,3 µg/dl . Die arterio-venöse Ammoniakdifferenz ist stets deutlich positiv und beträgt im Mittel 41,3 µg/dl ± 19,6 µg/dl entsprechend 33,9 % des venösen Plasmaammoniakgehalts . In Tabelle 7 sind die Plasmaammoniakwerte , die arterio-venösen Differenzen und die klinische Diagnose der Patienten zusammengestellt . Zur Charakterisierung der zentralnervösen Veränderungen wurde die übliche Einteilung in Komagrade I - III [2] gewählt . Zwei Patienten waren zu Zeit der Blutentnahme bewußtseinsklar , örtlich und zeitlich orientiert und konnten einfache Rechenaufgaben (z.B. 100-7 ....) fehlerfrei lösen und wurden deshalb mit dem Vermerk "kein hepatisches Koma" bedacht .

Tabelle 7 : Klinische Diagnose und Plasmaammoniakwerte bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie

Klinische Diagnose	Ammoniakwert (µg/dl) arteriell	Ammoniakwert (µg/dl) venös	AVD - NH_3 (µg/dl)
S.S. fulminante Virus-B-Hepatitis , Coma hepaticum Grad I	178	169	+ 9
L.Q. fortgeschr.alkoholbed. Leberzirrhose , Coma hepaticum Grad II	129	77	+52
I.S. sek.biläre Zirrhose , Coma hepaticum Grad II	225	182	+43
U.C. Leberzellkarzinom , Coma hepaticum Grad II	159	128	+31
H.K. Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose , kein hepat. Koma	134	86	+48
W.G. Leberzellkarzinom , Coma hepaticum Grad II	122	88	+34
M.O. Zust.n.porto-cavaler Shuntop.,chron.aktive Hepatitis,kein hep.Koma	195	123	+72

4 g) Aminosäuren bei Patienten mit chronischer Hyperammoämie

Die interindividuellen Unterschiede der Aminosäurewerte sind bei den 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie sehr beträchtlich . Als auffallendes Beispiel sei hier eine 59-jährige Patientin (Abk.:Nr.1 S.S.) genannt , die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im hepatischen Koma Grad I bei fulminant verlaufender Virus-B-Hepatitis befand . Die Plasmaammoniakwerte waren nur mäßig erhöht . Im Vergleich zu unbelasteten lebergesunden Probanden sind bei der Patientin dreifach erhöhte Glutaminwerte , auf über das Vierfache gesteigerte Prolin- , Tyrosin- und Lysinwerte und zwanzigfach erhöhte Methioninwerte festzustellen . Bei den anderen 6 Patienten , die alle an chronischen , z.T. jahrelang bestehenden Lebererkrankungen litten , sind diese Aminosäuren im Plasma nur wenig erhöht , teilweise auch in geringerer Konzentration anzutreffen als bei den 21 Testpersonen .

Statistisch ist auch unter Vernachlässigung dieser exzessiv gesteigerten Aminosäurewerte keine Aussage über signifikante Veränderungen im Aminosäuremuster bei den hier untersuchten Patienten möglich . Die Befunde über Abweichungen von Aminosäurewerten im Vergleich zu Normalpersonen, auf die im nächsten Abschnitt genauer eingegangen wird , sind nur als Tendenzen zu verstehen , die sich durch Bildung von Mittelwerten abzeichnen . In Tabelle 8 ist zu sehen , daß die Standardabweichungen sehr groß sind (z.T. über 5o% des Mittelwertes) und keine statistisch gesicherten Aussagen erlauben .

Tabelle 8 : Aminosäurewerte bei Patienten mit chronischer Hyperammonämie

Aminosäure :	arterieller Mittelwert ± Standardabweichung (µMol/dl)	venöser Mittelwert ± Standardabweichung (µMol/dl)
Glutamin	51,93 ± 45,14	51,62 ± 41,59
Glutaminsäure	23,18 ± 18,46	24,18 ± 18,o8
Asparagin	5,86 ± 6,56	5,14 ± 5,6o
Asparaginsäure	8,o1 ± 3,99	7,6o ± 3,44
Arginin	1o,49 ± 7,12	1o,o1 ± 5,84
Ornithin	9,96 ± 5,o1	9,45 ± 4,o8
Citrullin	3,8o ± 2,41	3,27 ± 1,93
Prolin	26,68 ± 23,23	25,49 ± 2o,26
Valin	17,52 ± 9,73	17,49 ± 8,7o
-Aminobuttersäure	2,85 ± 2,62	2,47 ± 2,32
Histidin	11,25 ± 4,31	1o,41 ± 3,18
Lysin	29,2o ± 23,61	28,2o ± 19,92
Tryptophan	2,57 ± 2,45	2,61 ± 1,93
Tyrosin	12,41 ± 7,81	11,9o ± 6,1o
Phenylalanin	1o,65 ± 5,26	1o,39 ± 4,13
Methionin	11,o4 ± 15,37	1o,74 ± 14,78
Alanin	34,19 ± 23,6o	36,o2 ± 22,98
Glycin	27,36 ± 8,65	27,9o ± 6,92
Serin	1o,39 ± 3,68	1o,67 ± 2,31
Taurin	7,93 ± 2,83	9,7o ± 1,59
Threonin	14,81 ± 7,74	15,o1 ± 5,77
Isoleucin	6,71 ± 3,17	6,29 ± 2,77
Leucin	1o,75 ± 5,26	1o,52 ± 4,26

4 h) Ammoniak- und Aminosäurewerte von Patienten mit chronischer Hyperammonämie im Vergleich zu Normalpersonen

Zusammenhänge von Ammoniak- und Aminosäurekonzentrationen sind besser zu erkennen , wenn man die Werte in gleichen Einheiten ausdrückt . Deshalb werden in diesem Abschnitt Ammoniakwerte nicht wie üblich in µg/dl sondern mit der Einheit µMol/dl besprochen .

Vor der Ammoniakbelastung besteht bei den 21 Testpersonen eine mittlere arterio-venöse Ammoniakdifferenz von +1,25 µMol/dl . Nach 25 Minuten dauernder Ammoniumchloridinfusion hat sich die arterio-venöse Ammoniakdifferenz auf +6,46 µMol/dl vergrößert . In der gleichen Zeitspanne steigen die arteriellen Ammoniakwerte im Mittel von 4,23 µMol/dl auf 16,81 µMol/dl und die mittleren venösen Ammoniakwerte von 2,99 µMol/dl auf 1o,35 µMol/dl an .

Die Summe der mittleren Aminosäurekonzentrationen beträgt vor der Ammoniakbelastung 283,o7 µMol/dl arteriell und 29o,69 µMol/dl venös, so daß eine arterio-venöse Differenz der Gesamtaminosäurewerte von -7,61 µMol/dl resultiert . 25 Minuten nach Beginn der NH_4Cl-Infusion beträgt die mittlere Gesamtaminosäurekonzentration 271,75 µMol/dl im arteriellen Blut und venös 272,74 µMol/dl . Die arterio-venöse Differenz beträgt zu diesem Zeitpunkt nur noch -o,99 µMol/dl .

Bei 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie ist eine mittlere Plasmaammoniakkonzentration von arteriell 9,62 µMol/dl und venös 7,19 µMol/dl festzustellen .Als mittlere arterio-venöse Ammoniakdifferenz ergibt sich ein Wert von +2,44 µMol/dl . Die Gesamtaminosäurenkonzentration beträgt bei diesen Patienten arteriell 347,5 µMol/dl und venös 347,17 µMol/dl , woraus eine mittlere arterio-venöse Differenz von +o,33 µMol/dl resultiert .

Zur Darstellung dieser Befunde in Abbildung 3 und Tabelle 9 werden die 21 Probanden und die 7 leberkranken Patienten in Gruppen eingeteilt . Gruppe 1a besteht aus den 21 Probanden vor der Ammoniakbelastung und stellt für die beiden anderen Gruppen die Kontrollgruppe dar . Als Gruppe 1b werden 21 Probanden während der Ammoniakbelastung zusammengefaßt und Gruppe 2 besteht aus den 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie .

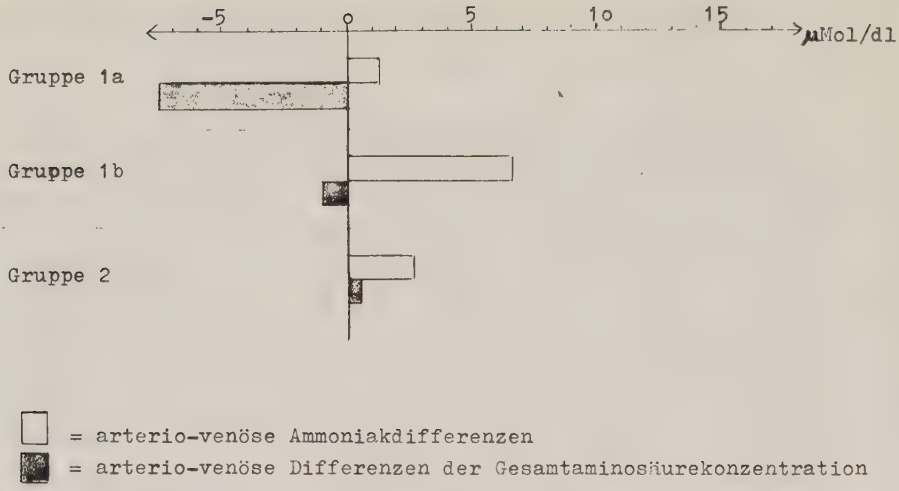


Abbildung 3: Arterio-venöse Ammoniak- und Gesamtaminosäuredifferenzen bei Normalpersonen (Gruppe 1a) , Testpersonen unter Ammoniakbelastung (Gruppe 1b) und Patienten mit chronischer Hyperammonämie (Gruppe 2)

Tabelle 9: Ammoniak- und Aminosäurekonzentrationen bei den Gruppen 1a , 1b und 2 (alle Angaben in µMol/dl)

	Gruppe 1a	Gruppe 1b	Gruppe 2
mittlere arterielle Ammoniakkonzentration	4,23	16,81	9,62
mittlere venöse Ammoniakkonzentration	2,99	1o,35	7,19
mittlere arterio-venöse Ammoniakdifferenz	+1,25	+6,46	+2,44
mittlere arteielle Gesamtaminosäurekonzentration	283,o7	271,75	347,49
mittlere venöse Gesamtaminosäurekonzentration	2)o,69	272,74	347,17
mittlere arterio-venöse Gesamtaminosäuredifferenz	-7,61	-o,99	+o,32

In der Kontrollgruppe (Gruppe 1a) liegen normale Plasmaammoniakwerte mit relativ geringen positiven arterio-venösen Differenzen vor . Die Summe der Plasmaaminosäurekonzentrationen weist eine relativ große negative arterio-venöse Differenz auf .

Die vorübergehend mit NH_4Cl belasteten Probanden (Gruppe 1b) zeigen eine vierfach größere positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz verglichen mit den unbelasteten Probanden . Es finden sich außerdem bei den Testpersonen unter der Ammoniakbelastung arteriell und venös um 3-4% verminderte Gesamtaminosäurewerte . Die mittlere arterio-venöse Differenz der Gesamtaminosäurewerte beträgt mit -o,99 µMol/dl nur noch 1/8 des Ausgangswertes .

Die Patienten mit chronischer Hyperammonämie (Gruppe 2) weisen Plasmaammoniakkonzentrationen auf , die im Mittel nur 5o-6o% der bei experimenteller Hyperammonämie erreichten Werte betragen . Die arterio-venöse Ammoniakdifferenz beläuft sich bei diesen Patienten auf ca.35% der bei Gruppe 1b gemessenen Werte . Verglichen mit der Kontrollgruppe betragen die Ammoniakwerte und arterio-venösen Ammoniakdifferenzen der Patienten mit chronischer Hyperammonämie 2oo% . In Gruppe 2 werden ferner mit 347 µMol/dl um ca.25% höhere Aminosäurewerte als in den Gruppen 1a und 1b gemessen . Die arterio-venöse Gesamtaminosäuredifferenz ist zwar bei diesen Patienten positiv , jedoch mit +o,32 µMol/dl praktisch zu vernachlässigen .

Plasmaaminosäureveränderungen vor und während experimenteller Hyperammonämie sind in Abschnitt 4e beschrieben . Die für die Kontrollgruppe errechneten mittleren Plasmaaminosäurewerte (m) und die Standardabweichungen (s) bilden einen Wertebereich $m \pm s$, der für diese Untersuchung als Normalbereich gelten soll . Die Patienten mit chronischer Hyperammonämie zeigen teilweise deutliche Abweichung einzelner Aminosäurewerte von diesem Normalbereich . Anhand von 18 Aminosäuren werden diese Befunde in Tabelle 1o zusammengfaßt . In dieser Tabelle steht das Symbol "o" für keine Abweichung aus dem Normalbereich , "+" für höhere und "-" für niedrigere Aminosäurekonzentrationen im Vergleich zum Normalbereich .

Häufig sind erhöhte Glutaminsäurewerte bei den 7 Patienten anzutrffen ,erhöhte Glutaminwerte können jedoch nicht festgestellt werden . Erhöhte Tryptophanwerte finden sich bei keinem der Patienten. Bei 6 von 7 Patienten sind die Methioninwerte und bei 5 von 7 Patienten die Histidinwerte erhöht . Bei allen hier untersuchten Patienten ist das Verhältnis der verzweigtkettigen Aminosäuren Valin , Leucin und Isoleucin zu den zyklischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin zugunsten der letzteren verschoben .

Eine deutliche Korrelation zwischen Abweichungen im Aminosäure-

Tabelle 10 : Klinische Diagnose , Plasmaammoniakwerte und Veränderungen im Plasmaaminosäuremuster bei 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie

Klinische Diagnose	Plasma-NH_3 ($\mu g/dl$)		Plasmaaminosäuren																													
	a	v	GLN a	GLN v	GLU a	GLU v	ARG a	ARG v	ORN a	ORN v	PRO a	PRO v	VAL a	VAL v	HIS a	HIS v	LYS a	LYS v	TRY a	TRY v	TYR a	TYR v	PHE a	PHE v	MET a	MET v	ALA a	ALA v	GLY a	GLY v	SER a	SER v	THR a	THR v	ILE a	ILE v	LEU a	LEU v
fulminante Virus-B-Hepatitis, Comahepaticum Grad I	178	169	+	+	o	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	+	+	o	o	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	o	+	+	+	o	o	o
fortgeschr. alkohol=bed. Leberzirrhose, Coma hep. Grad II	129	77	-	-	o	+	-	-	-	-	o	o	-	-	-	-	-	-	o	o	o	+	o	o	o	o	-	-	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-
sekund re, biläre Zirrhose , Coma hepaticum Grad II	225	172	o	o	o	o	o	o	-	-	o	o	-	-	o	o	o	o	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	-	-	o	o	o	o	-	-
Leberzellkarzinom, Coma hep. Grad II	159	128	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	+	+	o	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	o	o	o	o	-	-	o	o
Ösophgusvarizenblutung bei Leberzirrhose, kein hep. Koma	134	86	-	-	+	+	-	-	+	+	o	o	-	-	+	+	o	o	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	-	o	o	o	o	o	o	o
Leberzellkarzinom, Coma hep. Grad II	122	88	o	o	o	o	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	o	o	o	o	+	+	+	+
Zust. n. porto-cavaler Shuntop., chron. akt. Hepatitis, kein Koma	195	123	-	-	+	+	+	+	+	+	o	o	-	-	+	+	o	o	o	o	+	+	o	o	+	o	-	-	o	o	o	o	o	o	-	-	-	-

Zeichenerklärung : "a" =arterielle und "v" =venöse Werte

"o" =normale , "+" =erhöhte und "-" =erniedrigte Plasmaaminosäurewerte

muster und Ausprägung der Hyperammonämie oder des hepatischen Komas kann aus diesen Befunden nicht hergestellt werden . Es zeigt sich aber , daß bei Patienten mit hohen arterio-venösen Ammoniakdifferenzen ($AVD\text{-}NH_3$ 4o µg/dl) häufig verminderte Aminosäurewerte festzustellen sind . Dagegen sind bei Patienten mit relativ geringer arterio-venöser Ammoniakdifferenz im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöhte oder normale Plasmaaminosäurewerte anzutreffen .

5) Diskussion

5 a) Arterio-venöse Ammoniakdifferenzen

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 28 nüchternen , stoffwechselgesunden Probanden sind positive arterio-venöse Ammoniakdifferenzen festzustellen . Im Mittel wird 4o% des arteriell anflutenden Ammoniaks in der Körperperipherie gebunden oder eliminiert und ist im venösen Blut nicht mehr nachweisbar . Dieser Befund wird bestätigt durch früher durchgeführte Untersuchungen von Haschen[2o] , der im venösen Blut Ammoniakkonzentrationen fand , die nur zwei Drittel der arteriellen Werte betrugen . Auch in anderen Arbeiten[3,7,31] wird über ähnlich hohe arterio-venöse Ammoniakdifferenzen berichtet . Teilweise wurden diese Ergebnisse mit sehr langwierigen und störanfälligen Ammoniakbestimmungsmethoden erarbeitet , die zwar in geübten Händen brauchbare Ergebnisse liefern , jedoch für routinemäßig durchzuführende klinische Untersuchungen wenig geeignet sind .

Nur bei 1 von 28 Probanden liegen negative arterio-venöse Ammoniakdifferenzen vor . Bisher sind keine physiologischen Stoffwechselwege bekannt , die bei ruhender Muskeltätigkeit in der Körperperipherie die Enstehung von Ammoniak erklären können . Schon vor 4o Jahren wurde berichtet , daß der arbeitende Muskel Ammoniak freisetzt[11] . Das Ammoniak entstammt der Reaktion *)

$$AMP + H_2O \longrightarrow IMP + NH_3$$

und soll proportional zur geleisteten Muskelarbeit anfallen . Es ist daher am ehesten anzunehmen , daß negative arterio-venöse Ammoniakdifferenzen auf unmittelbar vor Beginn der Untersuchung geleistete Muskelarbeit zurückzuführen sind .

Aussagen über die Abhängigkeit der arterio-venösen Ammoniakdifferenz von der Muskelmasse können anhand der vorliegenden Befunde nicht getroffen werden . Derartige Ergebnisse sind von Tierversuchen mit anschließender Sektion und genauer Wägung der Muskelmasse zu erwarten . Es ist jedoch wahrscheinlich , daß die unterschiedliche Ausprägung der arterio-venösen Ammoniakdifferenzen durch die bei den Probanden verschieden stark entwickelte Muskelmasse zumindest mitbedingt ist .

---

*) AMP = Adenosinmonophosphat , IMP = Inosinmonophosphat

5 b) Einfluß erhöhter Plasmaammonikwerte auf die arterio-venöse Ammoniakdifferenz

Durch intravenöse Belastung mit Ammoniumchlorid sind vorüber=gehend erhöhte Plasmaammoniakspiegel zu erreichen . Die passagere experimentelle Hyperammonämie wird begleitet von einer Vergrößerung der arterio-venösen Ammoniakdifferenz . Dem initial steilen Anstieg der Plasmaammoniakwerte folgt im weiteren Versuchsverlauf nur eine geringradige Veränderung des Ammoniakspiegels . Somit stellt sich bei konstanter intravenöser Ammoniumchloridzufuhr ein Zustand des Fließgleichgewichts ein , der dadurch bedingt ist , daß die Eli=mination von Ammoniak aus der Blutbahn mit der Zufuhr Schritt hält . Im venösen Blut der Körperperipherie sind bei Einstellung des Gleich=gewichts um 6o% niedrigere Ammoniakwerte als im arteriellen Blut zu finden . Die arterio-venöse Ammoniakdifferenz von anfangs 4o% hat sich somit vergrößert . Daraus ist zu schließen , daß beim ruhenden und unbelasteten Probanden die beobachtete Kapazität der Körper=peripherie , Ammoniak zu binden , nicht voll ausgeschöpft ist , son=dern durch Ammoniakbelastung gesteigert werden kann . Andere Autoren[3,9], die ebenfalls gesunde Probanden mit Ammoniumsalzen be=lastet haben,berichten von gleichen Beobachtungen und folgern , daß in der Körperperipherie arterio-venöse Ammoniakdifferenzen erst dann deutlich festzustellen sind , wenn erhöhte arterielle Ammoniakwerte vorliegen . Positive arterio-venöse Ammoniakdifferenzen sind in diesen Untersuchungen kein konstanter Befund bei unbelasteten Test=personen .

Den Beobachtungen bei experimenteller Hyperammonämie sind die Befunde von Patienten mit chronischer Hyperammonämie gegenüberzu=stellen . Die Tabelle 7 (Abschnitt 4f) zeigt , ist bei diesen Patienten keine eindeutige Beziehung der arterio-venösen Ammoniak=differenzen zu den arteriellen Ammoniakwerten festzustellen . Zwar sind im Mittel größere arterio-venöse Ammoniakdifferenzen bei Patienten mit Hyperammonämie als bei Testpersonen vor Versuchsbe=ginn zu finden , die Größe der AVD-NH_3 bei den einzelnen Patienten korreliert jedoch nicht mit der Höhe der Plasmaammoniakwerte . Somit wird die Menge des in der Muskulatur gebundenen Ammoniaks bei Leberkranken nicht allein von der Menge des arteriell anflutenden Ammoniaks bestimmt . Es liegt nahe , die Ausprägung der arterio-venösen Ammoniakdifferenz auch mit der Dauer der Hyperammonämie in Zusammenhang zu bringen . Die niedrigste AVD-NH_3 wurde mit 9 µg/dl bei einer Patientin mit akuter Virushepatitis gemessen , die inner=halb weniger Wochen ein schweres Krankheitsbild mit Ikterus , Ascites , gastrointestinalen Blutungen und komatösen Zuständen

entwickelte . Auch bei zwei Patienten mit primärem Leberzell=karzinom und rasch progredientem Krankheitsverlauf sind relativ geringe arterio-venöse Ammoniakdifferenzen festzustellen . Am stärksten ist dagegen die arterio-venöse Ammoniakdifferenz bei zwei Patienten ausgeprägt , in deren Krankengeschichte eine über mehrere Jahre bestehende Leberschädigung bekannt ist (siehe S.26,Tab.7 : Nr.2 L.Q. und Nr.7 M.O.) . Die Hyperammonämie bei Leberinsuf=fizienz wird allgemein mit dem Vorhandensein und der Ausprägung portaler Umgehungskreisläufe in Verbindung gebracht [19,23,33] . Über Zusammenhänge zwischen Dauer der Hyperammonämie und Ausmaß der arterio-venösen Ammoniakdifferenzen sind zur Zeit keine Unter=suchungen bekannt .

In mehreren Arbeiten wird der Schweregrad des hepatischen Komas mit der Höhe arterieller und venöser Ammoniakwerte in Verbindung gebracht [3,6,16,37,46] . Bei den hier untersuchten Patienten be=steht eine solche Korrelation nicht . Die Annahme , daß Ammoniak allenfalls ein Teilfaktor für die Entstehung des hepatischen Komas ist [15,21,23,44] , wird durch diesen Befund bestätigt .

Die arterielle Hyperammonämie bei den lebergesunden Testpersonen ist unter Ammoniakbelastung mit Werten über 25o µg/dl in den meisten Fällen deutlich stärker ausgeprägt als bei den 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie . Neurologische Veränderungen konnten während des Versuchs bei keinem der Probanden festgestellt werden . Allerdings wird von Versuchen berichtet[9] , bei denen über 3 Stunden experimentell erhöhte Ammoniakwerte von 15o bis 4oo µg/dl auf=rechterhalten wurden , wobei die Mehrzahl der Probanden neurolo=gische Veränderungen wie im Praecoma hepaticum entwickelten . Nicht nur der Schweregrad der Hyperammonämie sondern auch deren Dauer scheint somit für die Entwicklung zerebraler Störungen Bedeutung zu haben .

5 c) Wie sind arterio-venöse Ammoniakdifferenzen zu erklären ?

Die regelmäßig bei Normalpersonen zu beobachtenden und bei Hyper=ammonämie verstärkten arterio-venösen Ammoniakdifferenzen bedürfen einer Erklärung . Eine Reihe von Autoren[6,12,24,33,43] halten die Bildung von Glutaminsäure aus α- Ketoglutarat und Ammoniak und deren weitere Aminierung zu Glutamin für die wesentlichsten Reak=tionen , die im ruhenden Muskel zur Fixierung von Ammoniak führen . Diese Ansicht wird besonders durch Tierexperimente gestützt , bei denen bemerkenswert hohe Aktivitäten von Glutamat- und Glutamin=synthetase in Muskelpräparaten gefunden wurde[24,26,33] .

Andererseits wird darauf hingewiesen , daß auch Pyruvat ein

möglicher Akzeptor für Ammoniak ist , wobei Alanin entsteht[18,28,43]. Alanin wird in der Leber zur Glukoneogenese und zur Harnstoffbildung verwertet . In dem von Felig[14] beschriebenen "Alanin-Zyklus" , dessen Bedeutung in der Versorgung der Leber mit glukoplastischen Metaboliten des Muskels liegt , wird Ammoniak in Form von Alanin zur Leber transportiert .

Auch Aspartat soll mit Ammoniak im Muskelgewebe reagieren . Dabei entsteht Asparagin unter Wirkung der Asparaginsynthetase , die noch nicht sicher identifiziert ist[43] . Aspartat spielt eine Schlüsselrolle für die Formation von AMP im Purin-Nukleotid-Zyklus[27] . Der arbeitende Muskel setzt , wie schon oben erwähnt , proportional zur geleisteten Arbeit Ammoniak frei[11,36], das der Umwandlung von AMP in IMP entstammt . Zur Regeneration von AMP ist es notwendig , daß die Muskelzelle in der Ruhephase beträchtliche Mengen an Ammoniak umsetzt , um durch Transaminierungsreaktionen , an denen auch - Ketoglutarat und Oxalacetat beteiligt sind , Aspartat zu resynthetisieren . Aspartat steht dann der Zelle zum Aufbau von AMP wieder zur Verfügung .

Diese Ausführungen zeigen , daß Muskelgewebe hinsichtlich des Ammoniak - und Aminosäurestoffwechsels nicht inert ist , sondern neben Leber , Niere und Gehirn eine wichtige Rolle spielt . Nach Befunden bei Untersuchungen über die Verbindungen zwischen Muskel - und Kohlenhydratstoffwechsel[2,25,28] entstehen auch durch Übertragung von Ammoniak auf Metaboliten des Zitratzyklus Aminosäuren , die in der Leber für die Gluconeogenese benötigt werden . Die arterio-venösen Ammoniakdifferenzen in der Körperperipherie legen den Schluß nahe , daß ein Teil des Plasmaammoniaks zu Aminierungsreaktionen im Muskel aufgenommen wird .

5 d) Veränderungen im Plasmaaminosäuremuster bei experimenteller passagerer und bei chronischer Hyperammonämie

Trotz deutlicher Verstärkung der arterio-venösen Ammoniakdifferenz bei experimenteller Hyperammonämie sind kaum auffällige Veränderungen im Aminosäuremuster zu beobachten . Die in Abschnitt 4e) zusammengestellten Befunde zeigen , daß unter Ammoniakbelastung arterielle und venöse Glutaminsäurewerte annähernd im gleichen Maße ansteigen . Ferner finden sich Anzeichen für eine geringe Glutaminsäureaufnahme durch die Unterarmmuskulatur . Die molare Menge der Glutaminsäureaufnahme steht jedoch in keinem Zusammenhang mit der wesentlich stärker ausgeprägten arterio-venösen Ammoniakdifferenz . Die Freisetzung von Alanin aus dem Muskel wird durch die Testinfusion nicht verteilert sondern eher verringert . Insgesamt ist keine Veränderung

einzelner Aminosäuren in der Größenordnung der Ammoniakaufnahme durch den Muskel festzustellen . Es ist eher ein Rückgang des Aminosäure=effluxes aus dem Muskelgewebe zu verzeichnen .

Dieser auf den ersten Blick überraschende Befund wird durch die Verteilung der Aminosäurepools im Körper verständlich[8,43] . Von der Gesamtmenge aller freien Aminosäuren des menschlichen Organismus ist mit Abstand der größte Teil im Muskelgewebe angesammelt . Der Amino=säurepool der Leber ist kleiner , und im Blutplasma und Erythro=zyten befinden sich quantitativ wenig bedeutende Aminosäuremengen . Die Halbwertszeit von Aminosäuren im Blut ist zudem sehr kurz und beträgt nicht mehr als eine Minute[10] . Die hier beobachteten ge=ringen Veränderungen im Plasmaaminosäuremuster stehen somit nicht im Widerspruch zu der beträchtlichen Ammoniakfixation im Muskel . Die Befunde sprechen für die große Aminosäurekapazität des Muskelgewebes . Es ist anzunehmen , daß die Akzeptoren für Ammoniak nach Aminierung in der Muskelzelle bleiben . Die Metaboliten , auf die Ammoniak über=tragen wird , und die Substanzen , die dabei entstehen , sind deshalb im Blutplasma nicht signifikant verändert.

Patienten mit chronischer Hyperammonämie weisen Veränderungem im Aminosäuremuster auf , dei nicht durch Aminierungsreaktionen im Muskelgewebe erklärbar sind , sondern durch eingeschränkte Stoff=wechselleistung der Leber . Phenylalanin und Tyrosin , die in der Leber metabolisiert werden[15,43,44] , sind in erhöhter Konzentration im arteriellen und venösen Plasma vorhanden . Erhöhte Tryptophanwerte wurden hier nicht beobachtet , obwohl von anderen Autoren[2,21,34] zum Teil Erhöhungen bei Leberinsuffizienz beschrieben sind . Unter=schiedliche Bestimmungsmethoden dürften am ehesten eine Erklärung für diese scheinbare Diskrepanz abgeben . Die Valin- , Leucin- und Isoleucinwerte sind häufig erniedrigt . Diese verzweigtkettigen Aminosäuren werden im Muskel oxidiert[13,38,43] und unterliegen nicht dem Abbau in der Leber .

Verzweigtkettige und aromatische Aminosäuren sollen um dasselbe Transportsystem für den Eintritt in Hirnzellen konkurrieren[30,34] . Die Verschiebung des Verhältnisses der verzweigtkettigen zu den aromatischen Aminosäuren zugunsten der letzteren spielt möglicher=weise für die Pathogenese des hepatischen Komas eine Rolle . Es wird diskutiert , daß die gesteigerte Aufnahme von aromatischen Amino=säuren (besonders des Tryptophans) in den Hirnzellen zur Bildung falscher Neurotransmitter wie Serotonin und Octopamin führt[25,30,40] . Diese Substanzen sollen für das Auftreten neurologischer Veränderungen bei schweren Lebererkrankungen mitverantwortlich sein . Für die Ent=stehung des hepatischen Komas kann dieser Mechanismus jedoch nicht

allein verantwortlich sein , da bei 2 von den 7 Patienten mit Leber= insuffizienz eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses ver= zweigtkettiger zu aromatischen Aminosäuren bestand , ohne daß neuro= logische Veränderungen erkennbar wurden .

Regelmäßig sind bei den 7 Patienten mit Leberinsuffizienz erhöhte Methioninwerte zu finden . Die neurotoxische Wirkung von Methionin und seinen Abbauprodukten wird zur Zeit ebenfalls diskutiert[2,30] . Ver= änderte Alanin-, Glutamin- und Glutamatwerte sind dagegen selten fest= zustellen . Die jetzigen Befunde sprechen dafür , daß hepatische Enzephalopathie und hepatisches Koma nicht allein Folge erhöhter Plasmaammoniakwerte oder Veränderungen im Plasmaaminosäuremuster sind, sondern durch das Zusammentreffen mehrerer pathologischer Noxen ver= ursacht werden .

5 e) Klinische Bedeutung der arterio-venösen Ammoniakdifferenz

Erhöhte Plasmaammoniakwerte werden häufig bei Patienten mit hepa= tischer Enzephalopathie und Leberkoma beobachtet . Auch in neueren Untersuchungen geht man davon aus , daß Ammoniak ein wichtiger Teil= faktor für die Enstehung zerebraler Störungen ist[2,23] . Es wird diskutiert , daß Ammoniak in den Energiestoffwechsel des Gehirns eingreift , indem es durch Bildung von Glutamat mit - Ketoglutarat einen Metaboliten des Zitronensäurezyklus aus der Reaktionskette entfernt[6,23] . Diese für den Energiehaushalt des Gehirns nachteilige Reaktion kann auch im Muskelgewebe ablaufen und damit Ammoniak in einer nicht toxischen Form binden .

In der Regel scheint die vorübergehende Ammoniakfixierung im Muskel zu keiner nennenswerten Veränderung des Plasmaaminosäure= musters zu führen . Die Muskulatur als Aminosäurereservoir[8,43] kann wahrscheinlich große Mengen von Glutamat und Glutamin speichern . Dementsprechend sind bei vorübergehender experimenteller Hyperam= monämie keine deutlichen Steigerungen der Glutamat- und Glutaminwerte im Plasma zu beobachten . Patienten mit chronischer Hyperammonämie können jedoch nicht unbegrenzt diese Aminosäuren im Muskel speichern . Das vorübergehend in Form neu synthetisierter Aminosäuren entgiftete Ammoniak muß endgültig durch Harnstoffbildung in der Leber eliminiert werden .

Während aus dem Intestinaltrakt stammendes Ammoniak sich vor= wiegend über Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension der Ent= giftung in der Leber entzieht , können die über die Leberarterie anflutenden Aminosäuren Glutamin , Glutamat und Alanin besser vom Leberparenchym aufgenommen und metabolisiert werden . Das erklärt ,

warum bei 6 der 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie keine bedeutende Erhöhung dieser Aminosäurewerte im Plasma festzustellen ist . Die kurze Halbwertszeit für Aminosäuren im Plasma läßt eine Erhöhung von Aminosäurewerten nur dann zu , wenn ihre Aufnahme in die Leber stark eingeschränkt ist . Nach neueren Untersuchungen[1o] soll der Transport von Aminosäuren aus der Körperperipherie zur Leber vorwiegend in den Erythrozyten und nicht im Blutplasma erfolgen . Die Behinderung der Aufnahme von Aminosäuren aus dem Blut in die Leber scheint nur bei einer Patientin mit fulminanter Virushepatitis (siehe Tabelle 7 S.26) deutlich ausgeprägt zu sein . Bei dieser Patientin wurden stark erhöhte Glutaminsäure- , Glutamin- und Alaninwerte gemessen .

Die klinische Bedeutung der arterio-venösen Ammoniakdifferenz ist somit darin zu sehen , daß arteriell vermehrt anfallendes Ammoniak in der Muskulatur vorübergehend gebunden wird und in ungiftiger Form zur Harnstoffbildung in die Leber gelangt . Verschiedene Substanzen wie Arginin , Citrullin und Malat sind als ammoniaksenkende Metaboliten therapeutisch erprobt worden[1,5,32] . Über Erfolge dieser Versuche liegen widersprüchliche Beirteilungen vor . Nach den obenstehenden Überlegungen ist α- Ketoglutarat für die vorübergehende Ammoniakentgiftung ein wichtiger Metabolit , der in der Körperperipherie verwertet werden kann . Es ist bereits über die ammoniaksenkende Wirkung der Kombination von α- Ketoglutarat und Ornithin berichtet worden [32] . Weitere Versuche , die ammoniakfixierende Kapazität des Muskels therapeutisch zu nutzen , scheinen deshalb lohnenswert .

6) Zusammenfassung

Bei Plasmaammoniakbestimmungen werden gewöhnlich im arteriellen Blut höhere Werte gemessen als im venösen . Es sollte daher geklärt werden , ob die positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz (AVD-NH_3) ein konstanter Befund ist und wie groß ihr Ausmaß wirklich ist . Es galt , den Einfluß einer experimentellen Hyperammonämie auf die Plasmaammoniak- und Aminosäurespiegel zu prüfen , da sich daraus Rückschlüsse auf die Stoffwechselvorgänge im Muskel ziehen lassen , die der AVD-NH_3 zugrunde liegen .

Bei 21 Lebergesunden (14 ♂ , 7 ♀ , 33 - 68 J.alt) und 7 Kranken mit einer Leberinsuffizienz (3 ♂ , 4 ♀ , 47 - 65 J.alt) kam eine neue , wenig störanfällige Ammoniakbestimmungsmethode zur Anwendung . Den 21 stoffwechselgesunden Probanden wurden insgesamt o,2mMol NH_4Cl pro kg Körpergewicht gleichmäßig über 3o Minuten verteilt intravenös infundiert . Vor , während und nach der Infusion erfolgten regelmäßige Bestimmungen von peripher arteriellen und venösen Plasmaammoniak- und -aminosäurewerten sowie Kontrollen der pH- , Harnstoff- und Harnsäurewerte . Unter Verzicht auf eine NH_4Cl-Belastung wurden diese Werte auch bei den 7 Leberkranken bestimmt .

Die 21 Probanden hatten vor Versuchsbeginn stets eine positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz (AVD_o) . Die Mittelwerte ± Standardabweichungen (in ug/dl) betrugen zu diesem Zeitpunkt arteriell (A_o) 71,3 ± 2o,7 und venös (V_o) 55,7 ± 2o,3 . In den ersten 5 Minuten der NH_4Cl-Infusion stiegen die Plasmaammoniakwerte steil an : A_5 22o,2 ± 46,o und V_5 143,2 ± 48,o . Nach 25 Minuten war ein "steady state" erreicht : A_{25} 248,9 ± 41,3 und V_{25} 175,4 ± 48,1 . Die arterio-venöse Ammoiakdifferenz stieg in diesem Zeitraum von 34% auf 62% an ($p \leq o,o1$) . Plasmaaminosäuren änderten sich bei experimenteller Hyperammonämie wie folgt (Einheit uMol/dl) : Glutaminsäure arteriell + 1,93 und venös + 1,99 ($p \leq o,o1$) , Alanin arteriell - 5,39 und venös - 6,74 ($p \leq o,o1$) und Ornithin arteriell - 1,2o und venös - 1,75 ($p \leq o,o1$) . Dabei war die arterio-venöse Differenz für Glutaminsäure positiv (AVD_o + 2,74 und AVD_{25} + 2,69) und die für Alanin negativ (AVD_o - 5,39 und AVD_{25} - 3,98) ($p \leq o,o5$) . Parallel zum Anstieg der positiven arterio-venösen Ammoniakdifferenz unter NH_4Cl-Belastung fand sich eine Abnahme der negativen arterio-venösen Differenz der Gesamtaminosäuren :AVD_o - 7,61 uMol/dl und AVD_{25} - o,9o uMol/dl .

Bei den 7 Leberkranken wurden erhöhte arterielle und venöse Plasmaammoniakwerte gemessen , die jedoch geringer als die Werte der gesunden Probanden unter NH_4Cl - Belastung blieben . Die Mittlere

arterio-venöse Differenz der Gesamtaminosäuren betrug bei diesen Patienten + o,32 µMol/dl . Bei den meisten der Leberkranken lagen über den Normalbereich erhöhte Methionin- und Histidinwerte und stets erhöhte Tyrosin- und Phenylalaninwerte vor . Von den verzweigtkettigten Aminosäuren Valin , Leucin und Isoleucin waren bei diesen Patienten häufig niedrigere Werte als normal festzustellen .

Unter Ruhebedingungen nimmt also der Muskel Ammoniak aus dem Blut auf , und zwar verstärkt unter NH_4Cl - Belastung . Mögliche Wege der Ammoniakfixation im Muskel sind die Aminierung von - Ketoglutarat über Glutaminsäure zu Glutamin und von Pyruvat zu Alanin . Beide Reaktionswege sind wie die Synthese von Asparagin aus NH_3 und Aspartat ammoniakverbrauchende Reaktionen und laufen in Muskelzellen ab . Diese Fixation stellt jedoch keine endgültige Entgiftung dar , da die durch Ammoniakaufnahme im Muskel entstandenen Aminosäuren entweder in Zellproteine eingebaut oder in der Leber zu Harnstoff metabolisiert werden müssen . Kommt es im Muskel zu verstärkter Synthese bestimmter Aminosäuren unter NH_3-Belastung , so muß daraus keine Veränderung des Plasmaaminosäuremusters resultieren , weil Blutplasma einen wesentlich geringeren Aminosäurepool enthält als Muskelgewebe . Die arterio-venöse Differenz der Gesamtaminosäuren weist darauf hin , daß unter NH_4Cl-Belastung der Efflux von freien Aminosäuren aus der Muskulatur in das Blutplasma vermindert ist . Bei Leberkranken mit chronisch erhöhten Plasmaammoniakwerten ist die Gesamtaminosäuremenge im arteriellen Blutplasma sogar etwas höher als im venösen . Mithin sind die Plasmaammoniakerhöhungen bei experimenteller Hyperammonämie nicht unmittelbar vergleichbar mit entsprechenden Ammoniakerhöhungen bei der Leberinsuffizienz .

7) Danksagung :

Frau Dr.H.Zimmermann danke ich für die Durchführung der Amino=säurebestimmung im Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie in Dortmund .

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.M.Wienbeck für die Überlassung des Themas und für die Anleitung und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit .

8) Tabellenanhang

In den nachfolgenden Tabellen sind die Plasmaaminosäurewerte und die Plasmaammoniakwerte aller Probanden und Patienten zusammengestellt . Die Abkürzungen "A" und"V" stehen für Konzentrationen im arteriellen und im venösen Blutplasma . Bei den mit der Ammoniumchloridinfusion belasteten Patienten sind zusätzlich die Indices "o" und "25" eingeführt . Durch diese wird der Zeitpunkt der Blutentnahme gekennzeichnet . Der Index "o" bedeutet ,daß die Blutprobe vom nüchterten und unbelasteten Probanden entnommen wurde , und der Index "25" bedeutet , daß die Blutprobe nach 25 Minuten dauernder Ammoniumchloridinfusion entnommen wurde . Auf den Seiten 45 bis 65 befinden sich die Ammoniak- und Aminosäurewerte der 21 lebergesunden Probanden und auf den Seiten 66 bis 72 die der 7 Patienten mit chronischer Hyperammonämie .

Patient : C.H. , 47 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	43,23	65,46	41,31	57,o5
Glutaminsäure	18,o9	9,11	15,37	12,1o
Asparagin	3,79	4,47	4,o9	3,86
Asparaginsäure	4,66	3,3o	4,o6	4,28
Arginin	8,84	7,98	12,4o	1o,96
Ornithin	8,94	9,o2	6,82	8,11
Citrullin	3,48	3,2o	3,14	3,o8
Prolin	17,9o	13,9o	13,9o	14,34
Valin	25,79	24,68	24,42	25,45
α-NH_3-Buttersre.	3,49	3,4o	3,1o	3,1o
Histidin	8,63	9,o2	8,37	8,76
Lysin	2o,18	21,75	16,96	21,14
Tryptophan	6,o3	7,74	7,89	8,38
Tyrosin	5,85	5,85	5,47	5,52
Phenylalanin	4,61	5,15	5,64	6,79
Methionin	2,75	2,61	2,28	2,55
Alanin	31,98	34,11	24,46	3o,52
Glycin	25,57	23,44	21,18	22,91
Serin	12,76	12,oo	12,76	12,76
Taurin	14,38	5,75	9,o3	7,91
Threonin	12,42	13,26	11,66	12,59
Isoleucin	7,7o	7,39	7,o1	7,16
Leucin	15,7o	15,39	14,48	14,94
Ammoniak	6,7o	2,35	2o,64	15,17

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : R. W. , 36 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	55,27	61,9o	44,34	48,77
Glutaminsäure	14,28	12,65	15,37	17,34
Asparagin	3,71	3,94	3,56	3,71
Asparaginsäure	4,73	4,73	4,o6	3,91
Arginin	8,55	8,32	1o,28	8,38
Ornithin	7,73	7,2o	6,67	5,99
Citrullin	1,88	2,28	2,oo	3,14
Prolin	19,47	19,81	16,34	21,9o
Valin	22,12	23,31	19,39	2o,58
α-NH_3-Buttersre.	2,43	3,88	1,65	3,69
Histidin	7,47	7,47	7,o8	6,96
Lysin	18,74	18,54	16,96	16,83
Tryptophan	7,25	5,64	5,39	o,oo
Tyrosin	5,24	5,74	4,69	4,91
Phenylalanin	5,21	4,85	3,94	3,52
Methionin	2,41	2,55	1,88	2,o1
Alanin	25,36	26,82	18,96	2o,98
Glycin	27,17	26,37	23,18	24,11
Serin	12,76	12,57	11,61	11,o4
Taurin	1o,87	7,59	9,11	9,75
Threonin	11,33	11,16	1o,o7	1o,15
Isoleucin	6,55	6,25	5,49	5,79
Leucin	12,5o	12,o4	1o,21	1o,82
Ammoniak	3,88	3,23	15,23	1o,17

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µmol/dl .)

Patient : H. W. , 68 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	5o,48	35,29	32,25	81,12
Glutaminsäure	19,99	17,34	15,37	18,o9
Asparagin	3,33	3,41	1,97	3,41
Asparaginsäure	3,91	3,68	2,85	4,o6
Arginin	9,13	6,77	5,63	6,72
Ornithin	8,87	9,55	5,31	7,43
Citrullin	3,77	3,31	2,4o	3,26
Prolin	18,42	21,38	13,12	15,21
Valin	23,91	23,83	16,48	22,89
α-NH_3-Buttersre.	2,33	1,75	o,97	1,94
Histidin	5,47	7,15	4,57	5,8o
Lysin	18,61	21,14	12,65	18,54
Tryptophan	4,51	5,89	1,81	4,o2
Tyrosin	4,97	5,74	3,53	4,91
Phenylalanin	5,39	5,7o	4,oo	4,61
Methionin	1,94	2,28	1,14	1,74
Alanin	24,91	34,22	13,46	25,81
Glycin	32,o5	34,1o	21,58	28,51
Serin	12,57	12,28	8,47	12,28
Taurin	12,23	11,11	8,71	7,o3
Threonin	1o,32	11,24	7,55	1o,49
Isoleucin	6,78	7,24	4,57	6,4o
Leucin	11,58	12,34	7,77	11,43
Ammoniak	3,94	3,35	13,64	1o,oo

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : D. G. , 55 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	42,96	5o,62	43,23	24,oo
Glutaminsäure	19,92	19,92	23,19	12,39
Asparagin	4,32	4,32	4,24	2,17
Asparaginsäure	3,83	3,53	3,68	2,33
Arginin	9,18	11,25	9,36	7,86
Ornithin	9,4o	9,o2	8,34	4,oo
Citrullin	3,o3	3,77	3,65	2,22
Prolin	22,33	21,2o	2o,86	11,16
Valin	16,48	2o,76	16,82	12,41
α-NH_3-Buttersre.	1,84	3,39	2,o4	1,94
Histidin	7,34	6,89	6,95	1,99
Lysin	15,39	14,o9	15,32	7,o1
Tryptophan	4,48	3,94	3,59	o,oo
Tyrosin	8,11	6,51	7,95	3,45
Phenylalanin	8,18	7,15	7,99	4,43
Methionin	2,o8	2,28	2,o1	1,15
Alanin	31,3o	36,69	22,32	18,96
Glycin	36,36	37,96	33,3o	21,44
Serin	13,99	13,42	14,57	7,62
Taurin	6,95	8,47	6,71	3,52
Threonin	1o,82	1o,48	1o,49	5,7o
Isoleucin	6,71	6,52	6,62	3,46
Leucin	11,89	11,36	11,66	6,44
Ammoniak	5,41	3,23	17,47	9,58

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : H. S. , 33 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	75,45	61,15	78,18	59,44
Glutaminsäure	25,27	22,17	29,38	24,82
Asparagin	4,16	4,16	3,48	4,24
Asparaginsäure	5,33	4,88	4,36	4,51
Arginin	6,77	4,65	5,45	5,74
Ornithin	9,93	9,7o	9,1o	7,58
Citrullin	2,86	3,26	3,88	3,54
Prolin	21,12	17,47	21,64	17,47
Valin	19,13	21,35	2o,41	19,22
α-NH_3-Buttersre.	1,26	1,55	2,43	1,55
Histidin	6,5o	7,o8	6 96	6,63
Lysin	13,82	12,86	12,86	12,o4
Tryptophan	5,oo	o,oo	4,o7	4,61
Tyrosin	5,96	6,18	5,8o	5,52
Phenylalanin	3,o9	4,42	3,o3	3,39
Methionin	2,41	2,68	2,35	2,35
Alanin	29,17	36,35	26,7o	3o,63
Glycin	27,17	24,38	24,83	21,58
Serin	14,o9	12,57	13,14	12,38
Taurin	1o,31	1o,87	11,o3	7,43
Threonin	14,26	14,35	14,o1	14,1o
Isoleucin	11,66	11,58	11,o5	1o,52
Leucin	11,2o	11,89	9,91	9,68
Ammoniak	7,o5	5,64	17,o5	1o,88

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : H. B. , 35 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	68,2o	72,64	6o,47	6o,47
Glutaminsäure	17,27	14,o3	13,5o	16,12
Asparagin	4,o3	3,42	3,41	3,63
Asparaginsäure	3,68	3,61	3,68	3,15
Arginin	6,43	6,6o	7,oo	7,o1
Ornithin	7,83	7,o5	6,52	5,53
Citrullin	3,6o	2,97	3,6o	2,97
Prolin	2o,51	15,o3	19,47	17,o3
Valin	19,13	17,34	17,76	16,14
α-NH_3-Buttersre.	1,84	1,84	1,74	1,65
Histidin	5,73	5,47	5,54	5,73
Lysin	13,82	13,82	13,27	13,34
Tryptophan	o,oo	o,oo	6,76	o,oo
Tyrosin	4,97	5,12	4,53	4,42
Phenylalanin	4,62	4,12	4,18	3,58
Methionin	2,21	2,o8	1,88	1,88
Alanin	37,o3	38,49	3o,18	32,o9
Glycin	19,o5	13,78	17,58	17,32
Serin	1o,oo	9,14	9,52	8,66
Taurin	5,67	4,47	5,75	6,79
Threonin	1o,o7	9,73	9,43	9, 9
Isoleucin	5,33	5,18	4,57	4,42
Leucin	1o,29	1o,o6	9,o7	9,o7
Ammoniak	2,58	1,17	16,88	7,94

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : A. V. , 43 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	4o,11	28,79	12,67	33,6o
Glutaminsäure	14,68	1o,15	6,47	17,24
Asparagin	3,67	2,88	1,12	3,34
Asparaginsäure	3,o7	2,8o	1,o5	2,55
Arginin	4,43	4,74	1,93	6,o2
Ornithin	8,53	7,74	3,o7	8,15
Citrullin	1,97	2,53	1,89	3,31
Prolin	21,47	16,82	9,69	21,74
Valin	14,45	12,29	6,o1	15,67
α-NH_3-Buttersre.	o,oo	1,oo	o,69	1,4o
Histidin	5,32	5,25	2,21	6,8o
Lysin	16,84	15,72	6,71	19,86
Tryptophan	2,72	3,27	o,oo	4,16
Tyrosin	3,96	3,4o	1,5o	4,15
Phenylalanin	4,55	2,44	1,73	2,8o
Methionin	1,66	1,38	o,5o	1,92
Alanin	44,15	36,8o	15,99	44,68
Glycin	22,37	17,47	8,87	21,78
Serin	1o,53	9,21	3,86	1o,64
Taurin	7,92	8,84	2,o6	16,94
Threonin	8,3o	7,56	3,12	9,23
Isoleucin	6,3o	5,24	2,3o	6,49
Leucin	9,98	8,52	3,4o	9,92
Ammoniak	4,17	3,52	14,17	6,35

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : A. M. , 48 Jahre , männlich .

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	29,36	37,oo	37,14	45,42
Glutaminsäure	17,51	16,85	24,68	23,97
Asparagin	3,64	3,93	4,63	4,95
Asparaginsäure	3,78	3,72	4,61	5,oo
Arginin	8,o5	11,34	8,17	15,84
Ornithin	5,53	7,22	6,45	8,36
Citrullin	2,77	2,32	3,49	3,38
Prolin	o,oo	3o,66	25,73	18,96
Valin	16,45	25,o4	2o,8o	32,62
α-NH_3-Buttersre.	2,19	2,o5	2,9o	2,81
Histidin	7,24	8,26	9,94	1o,93
Lysin	15,24	18,97	2o,97	25,o1
Tryptophan	o,oo	3,62	o,oo	o,oo
Tyrosin	4,32	5,45	5,87	6,71
Phenylalanin	2,49	5,72	4,o5	6,28
Methionin	1,4o	1,93	1,86	3,2o
Alanin	25,52	24,82	31,82	28,92
Glycin	19,2o	25,46	25,52	25,77
Serin	11,32	12,66	15,19	16,34
Taurin	4,58	5,47	6,22	6,29
Threonin	9,61	11,29	12,34	14,48
Isoleucin	5,34	6,3o	6,49	8,29
Leucin	1o,95	13,o1	13,27	16,21
Ammoniak	5,47	4,oo	2o,83	13,64

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : J. S. , 52 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	62,59	72,44	61,01	67,17
Glutaminsäure	8,36	7,48	9,93	6,8o
Asparagin	4,39	4,62	4,69	4,62
Asparaginsäure	2,93	3,23	3,o8	1,95
Arginin	4,25	4,88	5,91	5,4o
Ornithin	7,81	9,48	6,9o	6,6o
Citrullin	2,46	1,77	1,6o	1,31
Prolin	25,64	25,72	23,64	23,29
Valin	21,69	22,72	2o,o7	18,96
α-NH_3-Buttersre.	2,25	o,oo	1,16	o,oo
Histidin	7,o8	7,28	6,7o	6,25
Lysin	16,14	19,77	15,13	16,28
Tryptophan	6,o8	5,88	5,29	4,36
Tyrosin	5,35	6,18	4,75	5,52
Phenylalanin	4,85	5,76	4,3o	4,42
Methionin	1,68	2,55	1,88	1,88
Alanin	3o,52	42,41	23,67	25,92
Glycin	2o,78	24,91	21,31	19,85
Serin	8,57	11,33	8,47	8,57
Taurin	7,67	9,19	7,59	7,35
Threonin	9,98	12,oo	9,73	9,73
Isoleucin	5,26	6,25	4,27	4,57
Leucin	1o,74	13,o3	9,53	9,45
Ammoniak	3,11	1,88	16,oo	7,58

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : G. V. , 26 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	42,2o	57,83	64,o9	72,o9
Glutaminsäure	1o,74	1o,27	13,8o	12,85
Asparagin	4,41	4,16	3,47	4,56
Asparaginsäure	3,61	3,76	3,91	4,28
Arginin	1o,39	9,7o	8,78	11,48
Ornithin	5,23	6,14	4,55	4,7o
Citrullin	2,8o	2,8o	3,6o	4,45
Prolin	2o,3o	17,oo	16,7o	18,78
Valin	22,o3	25,11	24,34	23,14
α-NH_3-Buttersre.	3,71	2,23	3,32	3,35
Histidin	3,41	7,o2	5,93	7,47
Lysin	19,o8	22,16	16,76	2o,73
Tryptophan	o,oo	o,oo	o,oo	o,oo
Tyrosin	3,92	4,91	3,53	4,47
Phenylalanin	4,79	5,7o	4,48	5,39
Methionin	1,47	2,41	1,74	1,74
Alanin	21,88	29,85	2o,2o	25,25
Glycin	23,o4	29,17	26,37	26,51
Serin	12,47	16,37	18,56	16,37
Taurin	5,51	8,31	4,o9	5,99
Threonin	9,15	11,66	12,42	12,oo
Isoleucin	6,25	7,32	5,49	7,24
Leucin	14,94	17,37	13,64	15,77
Ammoniak	2,35	1,82	12,41	7,94

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : J. C. , 71 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	62,31	68,74	72,64	72,64
Glutaminsäure	1o,61	6,19	12,99	9,o4
Asparagin	5,15	5,oo	5,38	5,22
Asparaginsäure	3,91	2,78	3,3o	3,53
Arginin	8,16	8,78	9,18	8,55
Ornithin	9,o7	7,96	7,66	6,82
Citrullin	2,86	1,94	3,31	2,68
Prolin	24,o7	2o,68	23,38	19,12
Valin	19,22	15,46	18,79	17,o8
α-NH_3-Buttersre.	1,36	o,97	o,78	1,46
Histidin	6,89	5,8o	6,12	5,86
Lysin	14,43	14,91	14,71	13,54
Tryptophan	6,57	5,oo	o,oo	3,92
Tyrosin	4,42	4,36	3,92	3,64
Phenylalanin	4,36	4,36	4,3o	4,36
Methionin	2,61	3,o2	2,68	2,75
Alanin	49,o3	44,88	36,58	37,48
Glycin	31,3o	3o,64	3o,24	31,7o
Serin	13,23	11,9o	14,47	13,42
Taurin	9,75	7,99	8,31	8,23
Threonin	19,8o	16,44	13,96	17,45
Isoleucin	8,o8	6,48	7,32	6,33
Leucin	1o,9o	8,99	9,45	8,43
Ammoniak	4,76	3,82	15,35	1o,oo

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : P. S. , 54 Jahre , männlich .

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	55,o5	49,o8	43,89	45,63
Glutaminsäure	22,74	15,17	24,37	2o,69
Asparagin	4,14	3,84	3,5o	3,63
Asparaginsäure	3,76	3,39	3,46	3,48
Arginin	1o,64	5,86	11,44	4,63
Ornithin	13,19	11,56	11,o3	1o,34
Citrullin	6,43	3,89	6,26	4,61
Prolin	16,85	o,oo	o,oo	12,86
Valin	3o,o4	21,82	27,o2	21,o7
α-NH_3-Buttersre.	1,16	o,79	1,15	o,98
Histidin	11,48	9,o5	1o,2o	8,75
Lysin	2o,79	19,63	18,73	19,o8
Tryptophan	7,2o	5,21	5,63	4,o7
Tyrosin	6,74	6,o7	5,6o	5,39
Phenylalanin	5,94	6,47	5,43	4,87
Methionin	2,73	2,o5	1,:o	1,67
Alanin	27,41	28.74	2o,o7	2o,71
Glycin	26,85	26,14	25,39	22,55
Serin	14,81	11,42	13,32	12,54
Taurin	9,o3	6,83	7,22	6,97
Threonin	15,54	13,36	13,16	12,66
Isoleucin	7,97	6,4o	6,92	6,15
Leucin	14,58	12,34	12,73	11,73
Ammoniak	2,88	4,52	22,29	12,47

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit μMol/dl .)

Patient : E. B. , 44 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	35,51	4o,15	34,14	34,7o
Glutaminsäure	8,o6	6,3o	7,79	7,49
Asparagin	3,36	3,66	2,oo	3,o1
Asparaginsäure	2,61	2,o1	2,19	1,87
Arginin	3,81	5,64	4,71	5,41
Ornithin	6,o8	6,4o	4,4o	4,85
Citrullin	1,1o	o,93	1,o7	1,12
Prolin	o,oo	o,oo	o,oo	o,oo
Valin	2o,oo	2o,o4	o,oo	18,2o
α-NH_3-Buttersre.	1,62	1,o9	o,6o	1,74
Histidin	7,16	7,22	7,o3	6,91
Lysin	13,55	14,68	13,oo	13,53
Tryptophan	4,28	o,oo	3,98	4,o7
Tyrosin	6,27	7,34	5,56	6,34
Phenylalanin	7,6o	7,81	7,31	7,13
Methionin	1,75	2,35	1,6o	1,93
Alanin	22,77	2o,49	2o,66	19,93
Glycin	38,35	35,o6	36,o8	31,35
Serin	12,23	11,9o	11,44	1o,9o
Taurin	1o,47	6,74	11,o7	6,6o
Threonin	9,73	9,4o	9,22	8,o2
Isoleucin	5,73	5,52	4,94	4,87
Leucin	11,24	12,28	9,69	1o,7o
Ammoniak	2,82	2,35	16,88	14,64

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : E. M. , 66 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	35,37	28,54	36,o6	22,49
Glutaminsäure	38,48	34,43	44,2o	3o,52
Asparagin	2,92	2,5o	2,82	2,18
Asparaginsäure	3,34	2,96	3,18	2,37
Arginin	18,63	8,77	11,51	9,99
Ornithin	8,32	7,17	7,3o	4,95
Citrullin	1,88	2,12	2,66	1,76
Prolin	15,22	13,81	15,74	1o,92
Valin	2o,33	17,99	19,64	13,77
α-NH_3-Buttersre.	1,81	1,63	2,31	1,48
Histidin	7,41	6,45	,67	5,2o
Lysin	16,92	14,87	17,27	11,59
Tryptophan	3,32	3,79	2,33	1,58
Tyrosin	5,73	5,39	5,48	3,67
Phenylalanin	4,67	3,97	3,56	3,91
Methionin	1,49	1,23	1,47	o,96
Alanin	2o,36	21,58	17,55	13,o1
Glycin	19,63	18,9o	19,3o	14,87
Serin	14,14	11,69	12,95	9,18
Taurin	1o,48	8,14	11,82	7,91
Threonin	7,83	7,2o	7,76	5,25
Isoleucin	7,78	7,16	7,52	5,44
Leucin	14,22	12,74	13,43	9,39
Ammoniak	3,82	3,58	19,11	15,52

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : A. M. , 67 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	61,71	63,26	69,23	45,94
Glutaminsäure	12,4o	13,25	14,72	12,43
Asparagin	4,93	6,19	5,63	5,52
Asparaginsäure	3,77	4,78	4,27	3,99
Arginin	9,58	11,73	12,21	1o,17
Ornithin	8,49	1o,95	8,6o	6,25
Citrullin	3,27	4,5o	4,28	3,32
Prolin	o,oo	23,64	2o,o5	16,96
Valin	22,12	26,87	25,73	2o,12
α-NH_3-Buttersre.	2,3o	3,89	3,65	2,81
Histidin	9,6o	12,23	11,o9	8,83
Lysin	2o,28	26,o8	24,15	19,22
Tryptophan	4,o9	7,35	5,91	3,67
Tyrosin	7,o6	9,23	7,94	6,44
Phenylalanin	7,76	9,59	8,31	6,93
Methionin	3,41	4,55	3,66	3,19
Alanin	36,62	55,11	36,32	36,8o
Glycin	26,23	3o,57	25,71	21,98
Serin	14,o1	16,54	16,16	13,12
Taurin	5,95	7,19	7,8o	4,36
Threonin	13,71	17,48	15,15	13,26
Isoleucin	6,9o	8,57	7,86	6,39
Leucin	12,18	15,1o	13,28	1o,97
Ammoniak	4,17	2,82	2o,82	8,oo

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : H. G. , 37 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	63,48	69,22	57,52	7o,o4
Glutaminsäure	9,18	4,69	8,3o	7,68
Asparagin	5,68	5,22	4,o9	5,83
Asparaginsäure	2,4o	2,4o	2,1o	2,55
Arginin	11,71	11,65	1o,62	9,76
Ornithin	8,34	7,96	5,91	5,61
Citrullin	1,77	2,oo	1,2o	2,8o
Prolin	25,64	29,o3	22,59	27,81
Valin	21,52	23,23	19,68	2o,41
α-NH_3-Buttersre.	o,oo	1,46	o,oo	1,36
Histidin	7,86	8,44	6,63	7,21
Lysin	2o,59	21,48	17,17	19,97
Tryptophan	9,31	o,oo	6,66	o,oo
Tyrosin	5,24	5,74	4,47	5,36
Phenylalanin	5,39	5,27	4,13	4,8o
Methionin	2,55	2,61	2,21	2,55
Alanin	42,97	5o,6o	34,33	43,2o
Glycin	24,91	24,38	21,o5	22,24
Serin	9,35	9,52	8,47	1o,o9
Taurin	7,59	8,55	6,31	7,o2
Threonin	17,12	19,38	16,o3	19,13
Isoleucin	7,16	7,o9	4,98	5,26
Leucin	13,46	14,1o	9,14	1o,76
Ammoniak	2,88	2,oo	14,64	1o,94

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : J. S. , 55 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	33,41	39,42	54,04	37,59
Glutaminsäure	2o,1o	2o,26	28,89	22,43
Asparagin	2,58	3,81	3,96	3,8o
Asparaginsäure	3,o1	3,47	4,15	3,38
Arginin	7,o9	1o,92	12,16	12,4o
Ornithin	6,69	8,46	8,47	6,23
Citrullin	2,oo	3,88	4,66	2,21
Prolin	14,19	2o,o3	19,88	18,o8
Valin	17,73	21,95	25,o2	18,54
α-NH_2-Buttersre.	o,oo	2,o7	2,29	o,oo
Histidin	7,73	),27	1o,72	8,87
Lysin	16,66	2o,11	22,75	19,42
Tryptophan	4,o1	5,14	4,23	o,oo
Tyrosin	5,54	6,97	7,1o	6,41
Phenylalanin	4,29	5,58	5,63	5,o5
Methionin	1,35	1,84	1,71	1,56
Alanin	1[illegible],27	37,o3	25,72	31,49
Glycin	16,31	21,77	22,67	2o,47
Serin	9,o2	9,92	11,67	9,59
Taurin	6,88	8,11	8,19	7,87
Threonin	8,52	11,73	12,38	1o,89
Isoleucin	6,11	7,77	8,17	6,97
Leucin	1o,46	12,65	13,19	11,21
Ammoniak	5,oo	2,23	21,35	9,88

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µmol/dl .)

Patient : M. G. , 46 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	23,44	2o,48	2o,59	51,49
Glutaminsäure	11,51	8,32	12,9o	7,91
Asparagin	5,24	5,85	4,99	4,68
Asparaginsäure	2,49	1,94	1,96	1,9o
Arginin	1o,14	1o,o7	12,86	1o,48
Ornithin	3,67	4,o4	2,94	2,98
Citrullin	2,62	2,36	1,84	3,o7
Prolin	12,91	12,53	11,79	17,56
Valin	19,55	17,9o	17,12	22,67
α-NH_3-Buttersre.	1,75	1,91	2,83	2,36
Histidin	1o,2o	11,17	9,89	1o,83
Lysin	24,49	26,2o	23,o1	26,5o
Tryptophan	3,49	3,92	3,82	o,oo
Tyrosin	3,9o	4,26	3,69	3,69
Phenylalanin	5,o2	5,54	4,95	5,55
Methionin	1,8o	1,96	1,58	2,55
Alanin	31,67	46,99	23,82	31,8o
Glycin	15,2o	16,o2	13,23	14,84
Serin	11,71	11,42	11,29	12,24
Taurin	7,o1	5,53	4,41	7,38
Threonin	27,51	28,59	26,57	28,o5
Isoleucin	6,13	6,26	6,27	6,93
Leucin	11,o8	11,58	1o,95	12,o4
Ammoniak	4,23	2,58	11,82	4,52

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µmol/dl .)

Patient : H. B. , 41 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	53,01	44,64	49,87	4o,o4
Glutaminsäure	12,8o	13,o9	21,17	18,9o
Asparagin	3,47	4,16	3,78	4,47
Asparaginsäure	2,78	4,16	3,o5	3,3o
Arginin	8,o8	12,29	9,84	9,84
Ornithin	11,11	13,21	11,oo	1o,34
Citrullin	5,11	5,57	6,51	6,oo
Prolin	28,34	31,46	34,34	34,74
Valin	23,o2	25,17	24,81	23,95
α-NH_3-Buttersre.	2,o8	2,23	2,58	2,51
Histidin	8,99	1o,o6	9,78	9,65
Lysin	19,91	22,o4	22,11	22,96
Tryptophan	3,79	3,77	3,6o	o,oo
Tyrosin	4,72	5,28	4,94	5,o8
Phenylalanin	4,46	5,37	4,54	4,65
Methionin	2,28	2,43	2,56	2,13
Alanin	33,74	47,35	36,69	47,o7
Glycin	23,31	26,94	26,75	38,19
Serin	15,66	16,87	17,38	17,67
Taurin	6,o7	9,29	1o,24	9,21
Threonin	1o,17	11,64	11,26	12,41
Isoleucin	8,31	9,33	9,29	8,85
Leucin	14,23	16,3o	15,43	15,24
Ammoniak	2,58	2,11	12,82	6,82

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : K. S. , 67 Jahre , männlich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	3o,23	3o,78	3o,1o	22,57
Glutaminsäure	17,48	12,38	21,42	16,95
Asparagin	3,94	3,41	5,22	4,16
Asparaginsäure	3,o8	2,63	3,36	3,3o
Arginin	8,84	11,99	15,33	14,81
Ornithin	11,52	1o,oo	1o,69	9,93
Citrullin	4,63	3,94	5,o3	4,91
Prolin	o,oo	2[illegible],24	32,59	33,11
Valin	34,33	22,o3	26,9o	25,19
α-NH_2-Buttersre.	1,75	1,34	1,94	2,13
Histidin	9,o8	[illegible],o9	11,14	1o,3o
Lysin	1[illegible],4o	16,42	2o,11	1[illegible],o2
Tryptophan	4,83	3,5o	o,oo	o,oo
Tyrosin	8,72	8,39	1o,21	9,27
Phenylalanin	11,15	1o,73	11,64	9,75
Methionin	2,o8	1,68	2,23	2,o8
Alanin	47,o6	36,35	41,85	38,7o
Glycin	28,37	17,58	21,o5	2o,51
Serin	1o,oo	7,9o	1o,47	9,43
Taurin	9,51	7,11	8,87	5,99
Threonin	11,83	9,98	11,91	11,33
Isoleucin	8,76	7,32	8,61	7,93
Leucin	14,71	12,12	14,33	13,1o
Ammoniak	4,82	4,41	14,76	12,17

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µ.ol/dl .)

Patient : K. W. , 64 Jahre , weiblich

	A_o	V_o	A_{25}	V_{25}
Glutamin	5o,96	35,29	56,7o	41,1o
Glutaminsäure	13,94	11,76	15,23	11,9o
Asparagin	3,71	3,63	3,1o	3,26
Asparaginsäure	2,78	3,15	2,93	2,7o
Arginin	8,o4	7,oo	7,52	6,31
Ornithin	6,29	6,29	5,69	4,7o
Citrullin	2,91	2,46	3,27	2,63
Prolin	2o,34	18,34	19,55	18,68
Valin	31,85	25,19	32,11	26,3o
α-NH_3-Buttersre.	4,66	3,98	4,27	3,79
Histidin	5,47	5,28	5,54	4,89
Lysin	14,77	14,23	14,16	13,oo
Tryptophan	4,85	3,35	4,31	3,79
Tyrosin	7,18	6,13	7,67	8,34
Phenylalanin	o,oo	5,33	o,oo	9,o9
Methionin	1,54	1,94	1,54	1,54
Alanin	22,4o	29,96	21,21	22,1o
Glycin	22,91	25,31	23,58	22,11
Serin	11,14	1o,85	1o,57	9,81
Taurin	8,63	8,63	9,27	7,43
Threonin	9,23	8,89	9,31	8,22
Isoleucin	9,3o	7,16	9,45	7,39
Leucin	18,21	14,71	17,98	14,55
Ammoniak	4,23	3,52	15,58	12,47

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : S. S. , 59 Jahre , weiblich

	A	V
Glutamin	146,9o	139,78
Glutaminsäure	19,29	21,23
Asparagin	12,94	11,11
Asparaginsäure	7,34	6,45
Arginin	2o,32	18,48
Ornithin	13,84	12,24
Citrullin	5,85	4,35
Prolin	71,1o	63,94
Valin	2o,67	18,3o
α-NH_3-Buttersre.	2,36	1,7o
Histidin	15,43	11,98
Lysin	77,55	67,66
Tryptophan	o,oo	4,72
Tyrosin	29,29	25,47
Phenylalanin	18,92	16,94
Methionin	45,35	43,61
Alanin	82,o2	83,7o
Glycin	3o,91	27,84
Serin	15,o5	13,48
Taurin	9,o9	7,87
Threonin	3o,12	26,78
Isoleucin	9,3o	7,o6
Leucin	13,51	11,68
Ammoniak	1o,47	9,94

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : L. Q. , 47 Jahre , männlich

	A	V
Glutamin	15,32	26,81
Glutaminsäure	16,86	24,21
Asparagin	o,oo	o,oo
Asparaginsäure	2,78	3,98
Arginin	2,41	4,48
Ornithin	3,o3	4,o9
Citrullin	o,oo	o,oo
Prolin	o,oo	o,oo
Valin	4,95	8,2o
α-NH_3-Buttersre.	o,oo	o,oo
Histidin	2,9o	4,32
Lysin	7,52	12,52
Tryptophan	o,oo	o,oo
Tyrosin	4,97	8,45
Phenylalanin	4,oo	6,73
Methionin	1,68	2,2[illegible]
Alanin	9,o9	16,72
Glycin	11,86	19,45
Serin	4,oo	7,71
Taurin	4,71	1o,71
Threonin	4,7o	8,81
Isoleucin	2,74	4,34
Leucin	2,67	5,64
Ammoniak	7,58	4,52

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : I. S. , 64 Jahre , weiblich

	A	V
Glutamin	41,89	41,82
Glutaminsäure	11,7o	1o,74
Asparagin	o,oo	o,oo
Asparaginsäure	11,o2	1o,65
Arginin	8,83	8,89
Ornithin	3,27	3,72
Citrullin	3,o2	3,31
Prolin	13,14	15,75
Valin	1o,88	11,22
α-NH_3-Buttersre.	1,16	1,26
Histidin	9,o2	9,15
Lysin	17,95	18,29
Tryptophan	4,9o	4,9o
Tyrosin	11,oo	11,oo
Phenylalanin	11,86	11,43
Methionin	9,65	1o,72
Alanin	26,54	27,44
Glycin	24,o7	24,87
Serin	8,93	8,64
Taurin	o,oo	o,oo
Threonin	11,51	11,59
Isoleucin	6,16	6,23
Leucin	8,74	8,66
Ammoniak	13,23	1o,7o

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : U. C. , 65 Jahre , männlich

	A	V
Glutamin	58,21	54,54
Glutaminsäure	1o,4o	9,52
Asparagin	o,oo	o,oo
Asparaginsäure	11,7o	11,32
Arginin	8,32	8,49
Ornithin	9,35	8,52
Citrullin	5,64	4,96
Prolin	15,75	15,75
Valin	28,14	25,67
α-NH_2-Buttersre.	6,69	5,92
Histidin	12,29	12,o3
Lysin	21,49	21,o8
Tryptophan	2,45	2,45
Tyrosin	11,17	1o,62
Phenylalanin	15,37	14,46
Methionin	6,9o	6,63
Alanin	27,22	25,87
Glycin	34,5%	32,9%
Serin	1o,26	11,11
Taurin	o,oo	o,oo
Threonin	15,37	15,37
Isoleucin	5,17	4,71
Leucin	14,74	14,14
Ammoniak	9,35	7,52

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : H. K., 58 Jahre , weiblich

	A	V
Glutamin	3o,26	28,83
Glutaminsäure	3o,33	3o,12
Asparagin	o,oo	o,oo
Asparaginsäure	9,9o	8,85
Arginin	2,17	2,oo
Ornithin	11,7o	11,55
Citrullin	o,oo	o,oo
Prolin	22,45	25,14
Valin	15,39	16,75
α-NH_3-Buttersre.	o,oo	o,oo
Histidin	11,o1	1o,62
Lysin	19,36	19,45
Tryptophan	1,oo	1,oo
Tyrosin	1o,14	9,3o
Phenylalanin	8,95	8,89
Methionin	6,63	5,63
Alanin	37,41	39,98
Glycin	24,74	24,o7
Serin	9,12	8,84
Taurin	o,oo	o,oo
Threonin	12,43	13,19
Isoleucin	6,76	6,61
Leucin	12,o8	11,24
Ammoniak	7,88	5,o5

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : W. G. , 52 Jahre , männlich

	A	V
Glutamin	54,33	54,81
Glutaminsäure	11,63	12,17
Asparagin	o,oo	o,oo
Asparaginsäure	11,o3	9,6o
Arginin	18,o7	15,39
Ornithin	13,o7	13,15
Citrullin	o,oo	o,oo
Prolin	41,41	36,71
Valin	31,54	31,96
α-NH_2-Buttersre.	o,oo	o,oo
Histidin	15,17	14,53
Lysin	41,48	42,43
Tryptophan	1,5o	1,5o
Tyrosin	11,94	1o,56
Phenylalanin	9,94	8,72
Methionin	4,29	3,55
Alanin	39,54	41,44
Glycin	38,57	4o,57
Serin	11,21	11,59
Taurin	o,oo	o,oo
Threonin	16,46	16,55
Isoleucin	12,24	11,78
Leucin	17,63	16,87
Ammoniak	7,17	5,17

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit µMol/dl .)

Patient : M. O. , 56 Jahre , weiblich

	A	V
Glutamin	16,6o	14,77
Glutaminsäure	62,o3	61,3o
Asparagin	4,63	4,31
Asparaginsäure	2,31	2,33
Arginin	13,32	12,37
Ornithin	15,43	12,88
Citrullin	4,51	3,75
Prolin	22,89	21,12
Valin	11,o5	1o,33
α-NH_3-Buttersre.	1,18	1,oo
Histidin	12,94	1o,26
Lysin	19,o3	15,99
Tryptophan	6,29	3,83
Tyrosin	8,36	7,89
Phenylalanin	5,5o	5,56
Methionin	2,78	2,77
Alanin	17,52	17,o1
Glycin	26,82	25,55
Serin	14,15	13,29
Taurin	1o,oo	1o,51
Threonin	13,o8	12,76
Isoleucin	4,57	3,29
Leucin	5,85	5,41
Ammoniak	11,47	7,23

(Für alle angegebenen Werte gilt die Einheit uMol/dl .)

9) Literaturverzeichnis

1. Beisbarth , H. : Entgiftung und Energie - Zur Biochemie ammoniumsenkender Substanzen
aus : Szam , I. (Hrsg.) : Ammoniakstoffwechsel , Schattauer , (Stuttgart) 1972

2. Berges , W. und G. Strohmeyer : Hepatisches Koma
Notfallmed.3 , 583-588 ,(1977)

3. Bessman , S.P. and A.N. Bessman : The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis of hepatic coma , J.Clin.Invest.34 , 622-628 ,(1955)

4. Bessman , S.P. and J.E. Bradley : Uptake of ammonia by muscle , New Engl.J.Med.253 , 1143-1147 ,(1955)

5. Bessman , S.P. et al. : Effect of arginine and glutamate om the removal of ammonia from the blood in normal and cirrhotic patients , New Engl.J.Med.256 , 941-943 ,(1957)

6. Chalmers , T.C. : Pathogenesis and treatment of hepatic failure , New Engl.J.Med.263 , 23-3o ,(196o)

7. Conn , H.O. : Ammonia tolerance as an index of portal - systemic collateral circulation in cirrhosis
Gastroenterology 41 , 97-1o6 ,(1961)

8. Daniel , P.M. , O.E. Pratt and E. Spargo : The metabolic homeostatic role of muscle and its functions as a store of protein , Lancet 1977 , 446-448

9. Eichler, M. : Psychological changes asociated with induced hyperammonemia , Science144 , 886-888 ,(1964)

1o. Elwyn , D.H. et al. : Roles of plasma and erythrocytes in interorgan transport of amino acids in dogs
Am.J.Physiol.222 , 1333-1342 ,(1972)

11. Embden , G. und G. Schmidt : Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion . 6.Mitteilung: Weitere Unter=

suchungen über die Herkunft des Muskelammoniaks
Ztschr.f.physiol.Chem.186 , 2o5-211 ,(193o)

12. von Euler , H. et al. : Über den enzymatischen Abbau und Aufbau der Glutaminsäure
Ztschr.f.physiol.Chem.254 , 61-1o3 ,(1938)

13. Felig , P. , O.E. Owen et al. : Amino acid metabolism during prolonged starvation
J.Clin.Invest.48 , 584-594 ,(1969)

14. Felig , P. , Th.Pozefsky , E.Marliss and G.F.Cahill : Alanine : Key role in gluconeogenesis
Science 167 , 1oo3-1oo4 ,(197o)

15. Fischer , J.E. , J.M. Funovics et al. : The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy
Surgery 78 , 276-29o ,(1975)

16. Gabuzda , G.J. and L. Shear : Metabolism of dietary protein in hepatic cirrhosis , Am.J.Clin.Nutr.23 , 479-487 ,(197o)

17. Gerron , G.G. et al. : Technical pitfalls in measurement of venous plasma NH_3 concentration
Clin.Chem.22 , 663-666 ,(1976)

18. Goldberg , A.L. and R.L. Odessey : Oxidation of amino acids by diaphragms of fed and fasted rats
Am.J.Physiol.223 , 1384-1391 ,(1972)

19. Gros , H. : Die Therapie des Leberkomas
Therapiewoche 18 , 948-952 ,(1964)

2o. Haschen , R.J. : Zur Frage der Ammoniakbestimmung im venösen und/oder arteriellen Blut
aus : Szam, I. : Ammoniakstoffwechsel , Schattauer , (Stuttgart) 1972

21. Hirayama , C. : Tryptophan metabolism in liver disease
Clin.Chim.Acta 32 , 191-197 ,(1971)

22. Holm , E. : Ammoniak und hepatische Enzephalopathie
G.Fischer - Verl.(Stuttgart) 1975

23. Holm , E. et al. : Pathogenese der hepatischen Enzephalo=
pathie , Leber-Magen-Darm 7 , 241-254 ,(1977)

24. Iqbal , K. and J.H. Ottaway : Glutamine synthetase in
muscle and kidney , Biochem.J.119 , 145-156 ,(197o)

25. Ishikawa , E. et al. : The roles of alanine as a major
precursor among amino acids for hepatic gluconeogenesis
and as a major end product of the degradation of amino
acids in rat tissues
J.Biochem.71 , 1o97-1o99 ,(1972)

26. Krebs , H.A. : Metabolism of amino acids :
IV. The sythesis of glutamine from glutamic acid and ammonia
and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues
Biochem.J.29 , 1951-1969 ,(1935)

27. Lowenstein , J.M. : Ammonia production in muscle and other
tissues : The purine - nucleotide cycle
Physiological Rev.52 , 382-414 ,(1972)

28. Malette , L.E. , J.E.Exton et al. : Controll of gluconeo-
genesis from amino acids in the perfused rat liver
J.Biol.Chem.244 , 5713-5723 ,(1969)

29. Müller-Beissenhirtz , W. und H. Keller : Zur Bestimmung
des Blutammoniaks , Klin.Wschr.43 , 43-49 ,(1965)

3o. Munro , H.N. , J.D. Fernstrom and R.J. Wurtman :
Insulin , plasma amino acid imbalance, and hepatic coma
Lancet 1 , 722-724 ,(1975)

31. Müting , D. , J. Heinze et al. : Zur Methodik und klinischen
Bedeutung der Blutammoniakbestimmung
Dtsch.Med.Wschr.95 , 139o-1396 ,(197o)

32. Müting , D. , w. Ordnung und J. Reikowski :
Wirkungsmechanismen , Indikationen und Erfolge mit ammoniak=
senkenden Aminosäuren bei Leberzirrhose

aus : Szam , I. : Ammoniakstoffwechsel , Schattauer (Stuttgart) 1972

33. Neumann , U. , B. Heier und R.J. Haschen : Tierexperimentelle Untersuchungen über Mechanismen der Ammoniakfixation außerhalb des Harnstoffzyklus , aus : Wewalka , F. und B. Dragosics (Hrsg.) : Aminosäuren , Ammoniak und hepatische Enzephalopathie Fischer , (Stuttgart) 1977

34. Ono , J. et al. : Tryptophan and hepatic coma Gastroenterology 74 , 196-2oo ,(1978)

35. Oppel , U.G. und B. Rüger : Biomathematik , Medizinische Statistik und Dokumentatiom , Rathgeber , (München) 1975

36. Parnas , J.K. , W. Mozolowski und W. Lewinski : Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute . IV.Mitteilung: Der Zusammenhang des Blutammoniaks mit der Muskelarbeit , Biochem.Z.188 , 15-23 , (1927)

37. Phillips , G.B. , R. Schwartz et al. : The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances New Engl.J.Med.247 , 239-246 ,(1952)

38. Pozefsky , Th. , P. Felig et al. : Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorbtive man . Effects of insulin at two dose levels J.Clin.Invest.48 , 2273-2282 ,(1969)

39. Prellwitz , W., S. Kapp und R. Dennebaum : Methodische Untersuchungen und klinische Bedeutung des Blutammoniaks Med.Welt 27 , 1277-128o ,(1976)

4o. Schenker , S. , K. Breen et al. : Progress in Hepatology Hepatic encephalopathy : current status Gastroenterology 66 , 121-151 ,(1974)

41. Schettler , G. (Hrsg.) : Innere Medizin Bd. II , S. 7o3 Thieme (Stuttgart) 1976

42. Schwartz , R. , G.B. Phillips et al. : Dietary protein in the genesis of hepatic coma
New Engl.J.Med.251 , 685-689 ,(1954)

43. Scriver , D. and J. Rosenberg : Amino acid metabolism and its disorders , Saunders (Philadelphia) 1973

44. Soeters , P.B. and J.e. Fischer : Insulin , Glucgon , amino acid imbalance , and hepatic encephalopathy
Lancet 2 , 88o-882 ,(1976)

45. Spackman , D.H. , W.H. Stein and S. Moore : Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids
Anal.Chem.3o , 119o-12o4 ,(1958)

46. Stahl , J. : Studies of the blood ammonia in liver disease Its diagnostic , prognostic and therapeutic significance
Ann.Int.Med. 58 , 1-24 ,(1963)

47. Test-Fibel zum MONOTEST(R)- Ammoniak
Fa.Boehringer/Mannheim 1975

Lebenslauf

Am 9. März 1954 wurde ich , Christian Ullrich Linke , als zweiter Sohn der Eheleute Dr. Hans-Joachim Linke , Facharzt der Hals-,Nasen- u. Ohrenheilkunde , und Dr. Christine Linke , Zahnärztin , in Meerane/Sachsen geboren . Im Herbst 1958 verließen meine Eltern mit meinem Bruder und mir die DDR , um sich nach einjährigem Zwischenaufenthalt in Berlin , Mühlheim/Ruhr und Bochum in Hagen/Westfalen eine neue Existenz zu gründen . Nach Besuch der Grundschule von 1960 bis 1964 in Hagen war ich drei Jahre lang Schüler des neusprachlichen Städtischen Gymnasiums Hagen . Darauf besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Theodor-Heuss-Gymnasium in Hagen , wo ich im Mai 1972 die Reifeprüfung ablegte .

Seit dem Wintersemester 1972/73 studierte ich an der Universität Düsseldorf Medizin , nachdem ich schon im Sommersemester 1972 dort mit einem Zahnmedizinstudium begonnen hatte . Das Physikum der Zahnmedizin und die Ärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1975 in Düsseldorf ab . Da aus zeitlichen Gründen ein Doppelstudium der Zahnmedizin und der Medizin nach neuer Approbationsordnung nicht parallel durchführbar war , entschloß ich mich , allein das Medizinstudium fortzusetzen . Danach folgte der erste Teil der Ärztlichen Prüfung im Sommer 1976 , der zweite Teil der Ärztlichen Prüfung im Sommer 1978 und der dritte Teil der Ärztlichen Prüfung im November 1979 . Am 17.12.1979 wurde mir vom Regierungspräsidenten in Düsseldorf die Approbation als Arzt erteilt . Seit dem 2.1.1980 bin ich Assistenzarzt an der Universitäts - Hautklinik in Düsseldorf .

Düsseldorf , den 28.1.1980